

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

725
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger CHARDAC

Ex Interne des Hôpitaux de Poitiers.

Né le 18 Juillet 1911, à Mauprevoir (Vienne).

Sur les
Leucémies chroniques
à Mononucléaires clairs

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger CHARDAC

Ex Interne des Hôpitaux de Poitiers.

Né le 18 Juillet 1911, à Mauprevoir (Vienne).

Sur les
Leucémies chroniques
à Mononucléaires clairs

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBE.
	{ LEREBoullet.
	{ NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	{ GOSSET.
Clinique chirurgicale	{ GREGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	{ TERRIEN.
Clinique urologique	{ MARION.
	{ COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	{ JEANNIN.
	{ LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	{ MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	{ RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	{ Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	{ BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	{ MATHIEU.
Clinique cardiologie	{ LAUBRY.
Clinique d'Assistance médico-sociale	{ HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HAGU'ENAU.... Pathologie médicale.
COSTE Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN ... Anatomie pathologique
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOUL.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.

MM.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
GUÉNIOT Obstétrique.
HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ... Obstétrique.
SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT
SÉZARY. } Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCC.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUÉNU.
VELTER. } Clinique chirurgicale

MM.
ECALLE.
METZGER. } Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE BLAYE

Professeur à l'Ecole de Médecine de Poitiers.

Il m'a inspiré ce travail et guidé de ses conseils aussi précieux qu'éclairés. Pendant trois ans j'ai bénéficié de son enseignement incomparable.

Je lui dois le meilleur de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A MA FEMME

Témoignage de profond amour.

A MES PARENTS

Le but de leur vie de travail et de sacrifices a été mon bonheur. Faible témoignage de ma profonde affection.

A MA GRAND'MÈRE

ET

A MA TANTE

Dont la bonté est sans pareille.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES BONS AMIS D'ÉTUDES ET D'INTERNAT

A MES MAÎTRES DE L'HOTEL-DIEU
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE POITIERS

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERDOUX

*J'ai toujours admiré son grand talent
chirurgical et sa haute conscience profes-
sionnelle.*

*Il est pour moi un Maître aussi aimé que
respecté.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MORICHAU-BEAUCHANT

*Je le remercie de son remarquable en-
seignement et le prie d'accepter mes sen-
timents très respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FOUCAULT

*Il m'a toujours réservé le meilleur ac-
cueil et montré la plus grande bienveil-
lance. Je le remercie de tout ce qu'il m'a
appris tant à l'Hôpital qu'à l'Ecole.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLANNE

Témoignage sincère de gratitude.

AUX DOCTEURS : BARNSBY, BREGEON, FERRU,
FUMEAU, GUILLAUD-VALLEE, PAYARD, PEROCHON,
SAVIN, VELUET ET VINCENT.

Professeurs à l'Ecole ou Médecins des Hôpitaux de Poitiers.

*Témoignages de respectueuse reconnais-
sance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR HEITZ-BOYER

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBOULLET

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

INTRODUCTION — GENERALITES — HISTORIQUE

C'est WIRCHOW, qui le premier, dès 1847, « reconnaît d'après le sang, deux variétés de leucémies ».

Il établit, d'une façon absolue, de 1581 à 1853, la classification suivante. Il existe deux sortes de leucémies :

la forme liénale, caractérisée par l'hypertrophie constante de la rate et celle, quasi constante, du foie, qui s'accompagne d'une augmentation considérable du nombre des leucocytes,

et la forme lymphatique que caractérisent l'hypertrophie des ganglions et la prolifération, dans le sang, d'éléments analogues à ceux du parenchyme des glandes lymphatiques.

Mais dès 1856, à la suite de la publication de l'observation de BLACHE, dont l'hématologie était étudiée par ISAMBERT et ROBIN, cette théorie était assez fortement ébranlée. Car, s'il existait bien deux variétés de leucémies, la corrélation admise entre « chacune d'elles et les groupes hématopoïétiques lésés était certainement erronée » (HAYEM et LÉON).

Aussi avec ERLICH et LAZARUS, fut-on amené, vers 1891, « à ne considérer que les altérations du sang ». Il en résulta une nouvelle classification :

la leucocythémie lymphatique : caractérisée par l'excès dans le sang de lymphocytes et de grands mononucléaires, et

la leucémie myélogène caractérisée par la présence dans le sang — en dehors de l'excès des divers leucocytes normaux — d'éléments normalement rencontrés dans la moelle osseuse : les myélocytes.

Cette classification, ne préjuge en rien du siège des lésions des tissus ou organes hématopoïétiques (HAYEM et LION). Et l'on reconnaît alors à la leucocythémie lymphatique une forme aiguë et une forme chronique.

A côté de la leucémie lymphoïde classique, ont pris place depuis longtemps, des formes qui en diffèrent, soit par la nature des leucocytes (mononucléaires à protoplasma peu abondant et peu colorable), soit par la prédominance de l'hypertrophie de la rate par rapport à celle des ganglions (forme splénique).

Ainsi a-t-on été amené à décrire cliniquement une leucémie lymphoïde à type splénique et hématologiquement une leucémie à mononucléaires clairs par opposition à la leucémie à lymphocytes. Il semble d'ailleurs que ce soient précisément ces leucémies à mononucléaires que caractérisent cliniquement la précocité et l'importance de la tuméfaction de la rate.

C'est à HAYEM et LION que nous devons la première description de leucocythémie à globules blancs mononucléaires.

Dans leur mémoire de 1900 ces auteurs en décrivaient trois cas avec des détails hématologiques d'une parfaite précision.

Ces globules blancs mononucléaires sont de dimensions très inégales mais pour la plupart de 10 à 14 μ , arrondis ou déformés, à noyaux volumineux souvent excentriques, entourés soit en totalité, soit en partie seulement par un protoplasma le plus souvent très peu abondant, incolore, translucide.

HAYEM et LION notaient déjà l'abondance de noyaux libres, sans protoplasma, déformés, à bord anguleux, un peu plus pâles et attribuaient déjà ces aspects nucléaires à une vulnérabilité plus grande de leucocytes, soit que leur protoplasma ait été détruit pendant les manipulations, soit qu'il est déjà disparu dans le sang circulant.

BLACHE et ROBIN à qui cette dénomination est due avaient déjà, en 1856, signalé ces noyaux libres.

Cette description eut peu d'écho. Il faut arriver en 1910 pour que vienne s'ajouter aux premiers cas celui de TOURAINE qui, en 1922, n'en relève que trois autres (VINCENT, HEAST, MENDELBAUM) — plus ou moins authentiques — et propose le nom splénocyto-leucémie pour désigner cette nouvelle forme.

Cependant LION et PERNET en 1927 publiaient trois nouveaux cas de leucémies chroniques à mononucléaires clairs.

Il semble que la série des leucémies à mononucléaires clairs soit close après ce mémoire, mais en réalité on continua à publier des cas de la même maladie sous un nom différent.

Entre temps en effet on avait constaté avec les nouvelles colorations par les éosinates de bleu de méthylène, l'existence des granulations azurophiles dans la plupart des leucocytes mononucléaires jusque là considérés comme non granuleux.

La création du terme de monocyte appliqué par PAPPENHEIM et FERRATA aux grands éléments mononucléés et réservé plus tard par NÆGELI à leurs formes granuleuses, devait être une nouvelle source de confusion car les uns firent du monocyte un synonyme de grand mononucléaire tandis que d'autres — BANTI et PATELLA — soulevant l'hypothèse de leur origine endothéliale voulaient, avec RIEUX en France et SCHILLING-TORGAU en Allemagne, en faire une cellule ayant des origines différentes de celle des autres leucocytes.

SCHILLING TORGAU avec RESCHAD, en fait l'élément caractéristique d'une forme de *leucémie aiguë* et fut suivi par les auteurs germaniques qui publièrent un grand nombre de cas de leucémies aiguës à monocytes. Tandis que d'autres auteurs — en France — appliquant la même dénomination à des éléments ordinairement non granuleux, décrivaient de nombreux cas de leucémies monocytaires, mais cette fois *chroniques*.

C'est ce qui explique pourquoi presque toutes les leu-

cémies à monocytes décrites à l'étranger sont des formes aiguës ou subaiguës, tandis que les leucémies à monocytes françaises sont pour la plupart des leucémies chroniques. Elles sont en réalité, suivant MARCHAL lui-même qui en a publié de nombreux cas, identiques à la leucocythémie à mononucléaires de HAYEM et LION.

Il n'y a donc aucune raison d'abandonner le nom de leucémie à mononucléaires clairs que nous avons cru devoir maintenir à la suite de LION et PERNET, sous la réserve que ces termes s'appliquent aux formes chroniques.

CHAPITRE I

ETUDE CLINIQUE

La leucémie chronique à mononucléaires clairs est une *affection de la cinquantaine*. La plupart des cas publiés concernent des individus entre 50 et 65 ans.

Les formes des adultes jeunes ou des enfants sont des raretés et les cas rapportés comme leucémies chroniques sont en réalité des formes aiguës ou subaiguës.

L'homme est beaucoup plus souvent atteint que la femme : quatre fois plus environ.

Cette affection paraît relativement fréquente. Les nombreuses observations recueillies par G. MARCHAL en quelques années en sont une preuve suffisante.

Le passé pathologique des malades ne semble avoir aucune relation avec la leucémie, et les antécédents familiaux non plus. Cependant nous relevons dans nos observations deux cas qui nous semblent devoir être signalés :

le malade de l'observation 2 a perdu un frère d'une leucémie dont nous ignorons la nature; et un cousin du malade de l'observation 3 est également décédé d'une leucémie myéloïde.

Le début de la leucémie chronique à mononucléaires clairs est insidieux et imprécis.

Le malade vient consulter parce qu'il a maigri, perdu des forces, se fatigue plus vite au travail ou se plaint de troubles digestifs tels que diarrhée, constipation, digestion pénible. Et c'est au cours de l'examen somatique complet que l'on découvre les signes cardinaux de l'affection :

la splénomégalie,
et l'adénomégalie,

qui caractérisent la phase d'état et auxquels viennent

s'ajouter quelques symptômes de moindre importance : l'hépatomégalie et plus rarement les douleurs osseuses. Mais le début hématologigique précède probablement de beaucoup le début clinique de la maladie. Notre deuxième observation est tout à fait démonstrative à cet égard.

La splénomégalie.

C'est un symptôme capital, dominant par sa constance et par son importance l'ensemble du tableau clinique.

Dans quelques cas, l'hypertrrophie est si considérable que le thorax est évasé à sa partie inférieure et que l'abdomen est déformé. **TOURAINE** écrit à ce propos : « le sujet étant debout, l'abdomen paraît ovoïde, surtout en saillie au niveau de l'hypogastre, le malade se tient légèrement renversé en arrière, en lordose lombaire, marche à petits pas, écartant les jambes et son aspect rappelle assez bien l'attitude de la femme enceinte ».

La rate atteint alors l'ombilic et même le dépasse et « arrive à mesurer une trentaine de centimètres dans tous ses diamètres. En général, ces grosses rates perdent leur domicile sous-costal et versent dans l'abdomen » (**TOURAINE**).

La splénomégalie peut s'accompagner de sensations de pesanteur, de tiraillements, de tension ou de douleurs, dans tout l'hypocondre gauche. Mais le plus souvent, même considérablement augmentée, la rate demeure indolore.

Les dimensions de la glande ne sont pas toujours aussi considérables, il est quelques cas où le volume est relativement modéré, en particulier au début et après les périodes de traitement. Il n'est alors apprécié que par la percussion, la palpation ne permettant pas de sentir la rate.

Il arrive alors que l'examen clinique ne permette pas de découvrir cette splénomégalie; ce n'est qu'au cours de

l'évolution de la leucémie que l'hypertrophie devient manifeste (observation 3).

A la palpation, la rate apparaît lisse, régulière, de consistance ferme et élastique; le bord antérieur est largement échancré et tranchant.

Indolore, la rate peut devenir douloureuse à la suite d'un examen prolongé. Habituellement mobile, elle peut « perdre sa mobilité du fait d'un certain degré de péri-splénite » (DENNEWALD).

Enfin, dernier caractère, cette splénomégalie subit des variations du fait du traitement : quelquefois la rétrocession est telle que la rate n'est même plus percutable (observation 1).

L'adénomégalie.

Pour LION et PERNET, les adénopathies sont en général modérées et presque constantes. Elles demandent cependant à être recherchées avec soin.

Elles apparaissent et se répartissent sur les différents territoires ganglionnaires d'une manière irrégulière.

Généralement ce sont les groupes de ganglions sous-maxillaires et cervicaux — chaînes latérales — qui seront les premiers atteints. C'est là que l'adénomégalie atteint son maximum, simulant une tumeur et donnant au cou l'aspect pro-consulaire.

Les gangliens des régions occipitales, axillaires, mammaires et inguinales participent le plus souvent à cette hypertrophie. Les ganglions épitrochléens sont beaucoup plus rarement atteints.

« Comme dans la leucémie lymphatique, la bilatéralité est habituelle, la symétrie, la règle. » (DENNEWALD).

Cette symétrie concernant les territoires et non le volume des adénopathies.

Celles-ci sont en général groupées par paquets et leur volume est très variable. Tantôt modérés — et c'est la règle — elles atteignent le volume d'une olive ou d'un

œuf de pigeon; tantôt considérables, elles déforment alors grossièrement la région envahie et peuvent atteindre le volume d'un œuf d'autruche, comme dans l'observation 16 de MARCHAL rapportée par DENNEWALD.

De consistance ferme et élastique, les ganglions sont en général indolents, facilement isolables les uns des autres, mobiles, non adhérents aux plans environnants; ils s'accompagnent rarement de périadénite.

Classiquement la suppuration est exceptionnelle. Pourtant deux de nos malades — observations 2 et 5 — *ont présenté une suppuration des ganglions sous-maxillaires* : une intervention chirurgicale a même été nécessaire.

Les ganglions réagissent d'une façon remarquable à la radiothérapie.

Les adénopathies profondes sont beaucoup moins fréquentes; en tout cas, elles sont cliniquement beaucoup moins souvent constatées. L'adénopathie trachéo-bronchique est très rare et n'est révélée que par la radiographie; mais nous n'avons pas trouvé d'exemples qu'elle entraîne des troubles respiratoires par compression (toux, dyspnée).

C'est là ce qui différencie la leucémie à mononucléaires des leucémies lymphocytaires où la compression est la règle.

Il existe parfois des ganglions mésentériques : ce sont des découvertes d'examens nécropsiques.

Des symptômes d'importance secondaire viennent souvent compléter ce tableau clinique.

L'hépatomégalie.

Quand elle existe, elle est ordinairement peu importante : le bord inférieur du foie dépasse les fausses côtes de deux ou trois travers de doigt. Cependant, il peut atteindre une ligne horizontale passant par l'ombilic comme dans les cas de LION et PERNET et de MARCHAL. (Forme hépatomégalique).

L'ascite accompagne rarement l'hépatomégalie : elle n'apparaît que tardivement à la phase ultime de la maladie.

L'hypertrophie amygdalienne.

Quelquefois signalée, elle peut être un signe de début (observation 4).

Manifestations cutanées.

Dans quelques cas on a décrit des manifestations cutanées qui ne sont pas particulières à la leucémie à mononucléaires. (WEISSENBACH et BASCH).

Le prurit existe rarement : il est peu tenace et disparaît sous l'influence des rayons X (DENNEWALD).

Les leucémides cutanées semblent encore plus rares et les cas rapportés par le Professeur GOUGEROT et par WEISSENBACH semblent à peu près uniques.

Dans l'observation de WEISSENBACH il s'agissait :

« 1° d'élevures urticariennes purpuriques typiques évoluant en deux semaines, sans prurit;

2° d'un œdème aigu circonscrit ou œdème de QUINCKE purpurique donnant parfois naissance à des ecchymoses assez étendues. Evolution par poussées accompagnées de douleurs vagues musculaires et articulaires. »

Dans l'observation du Professeur GOUGEROT il s'agissait d'un malade atteint d'érythrodermie à éclipses avec formule sanguine de type leucémique.

Ces poussées érythémateuses s'accompagnaient de prurit, quelquefois très intense et d'une *hypertrophie très marquée de tous les groupes ganglionnaires* (sauf à la première poussée).

La desquamation qui termine chaque poussée dure 8 à 15 jours; le prurit disparaît ensuite.

Examens du sang :

G. R. : 5.000.000 — G. Bl. : 44.700 à 9.000.

Grands et moyens mononucléaires

et lymphocytes 75 à 53 %

Poly de 15 à 23 %

La radiothérapie splénique améliora le malade.

Cette observation peut rentrer dans le cadre de notre sujet à cause de la formule sanguine qui mentionne une forte proportion de mononucléaires (dont une forte proportion de lymphocytes).

Du côté des muqueuses on note la possibilité d'une gingivite banale ou d'ulcérations du bord alvéolaire, mais les accidents bucco-pharyngés des leucémies aiguës, n'appartiennent pas à la période d'état de la leucémie chronique.

Les fonctions rénales ne sont pas ou très peu touchées. L'albuminurie existe parfois à la phase terminale.

Le système cardio-vasculaire reste indemne; de temps en temps on constate un souffle anémique au niveau du cœur ou des vaisseaux du cou (LION et PERNET).

Le système osseux est rarement le siège de douleurs provoquées ou spontanées. Dans un de nos cas — observation 3 — le sternum était légèrement douloureux à la pression.

Symptômes généraux.

A côté de ces signes physiques de la période d'état, il existe des symptômes généraux qui sont variables avec chaque malade et sont identiques à ceux qui accompagnent le début de la maladie.

L'état général reste bon pendant longtemps : « des années », dit DENNEWALD.

Le malade éprouve seulement une fatigabilité et un essoufflement qui vont croissant avec l'évolution de la maladie, mais qui régressent après les périodes de traitement.

La température reste normale; ce n'est qu'au cours des poussées aiguës ou subaiguës qu'elle fait son apparition.

A un stade avancé, les téguments deviennent pâles, couleur beurre frais, rappelant celle des malades atteints de cirrhose graisseuse.

Les muqueuses sont alors plus ou moins décolorées. L'anémie, fréquente, de degré variable, est modérée, sauf à une période avancée.

La tendance aux hémorragies est très faible, à l'inverse des cas aigus. Dans quelques cas cependant il y a du purpura — traumatique ou spontané — le signe du lacet est parfois positif, mais rarement.

Enfin, il existe presque d'une façon constante, des troubles digestifs : anorexie, digestions lentes et pénibles, constipation ou diarrhée, ou alternance des deux (observations 1 et 5).

FORMES CLINIQUES

Les formes cliniques les plus importantes sont :

- la forme splénique,
- la forme ganglionnaire,
- la forme splénoganglionnaire ou forme mixte.
- la forme hépatomégalique.

Forme splénique pure.

C'est la plus intéressante et celle qui présente le plus d'individualité clinique.

Elle se caractérise par :

1° l'insidiosité et la lenteur de son début : amaigrissement, asthénie, fatigue, anorexie, troubles digestifs;

2° une splénomégalie qui « peut atteindre des dimensions formidables » (TOURAINE). Cependant, elle peut rester modérée comme dans les observations de HAYEM et LION;

3° l'absence d'adénopathies — ce qui est rare — (voir observation 1), ou par leur degré modéré : les ganglions n'étant que très modérément augmentés de volume et réalisant le type de la polymicroadénopathie;

4° une hépatomégalie discrète;

5° la discrétion des signes généraux et la conservation de l'état général;

6° l'absence de fièvre;

7° la lenteur de son évolution et sa sensibilité au traitement.

Cette forme entre dans le cadre des anciennes leucémies lymphoïdes à type splénique pur.

Elle correspond à celle que TOURAINE décrit sous le nom de leucémie à « splénocytes » et elle se distingue nettement par sa formule hématologique, de la leucémie à lymphocytes. Mais cliniquement le diagnostic de ces deux variétés est à peu près impossible.

Forme ganglionnaire.

Son début est comparable à celui de la forme précédente : insidieux et lent (deux à six ans).

A la période d'état le symptôme dominant est la présence d'adénopathies généralisées dont le volume est essentiellement variable.

La splénomégalie est le plus souvent discrète au moins au début, mais ensuite on trouve presque toujours une rate augmentée de volume.

Le foie est sensiblement normal. L'état général peu modifié.

Cette forme peut d'ailleurs se transformer au cours de son évolution : la rate prenant un développement plus considérable.

La durée est de plusieurs années (4 à 10 ans et plus) et liée à l'efficacité du traitement.

Sous l'influence des rayons X les adénopathies diminuent : il y a parfois des rémissions qui atteignent plusieurs années.

Forme spléno-ganglionnaire ou forme mixte.

C'est une forme dans laquelle les adénopathies s'associent à la splénomégalie. Elle correspond à ce que nous avons décrit comme forme type de leucémie à mononucléaires clairs. C'est la plus fréquente.

Distinguons encore quelques formes cliniques moins caractéristiques :

La forme hépatomégalye : où le foie est très augmenté de volume comme dans une observation de HAYEM et LION.

La forme avec manifestations cutanées dont nous avons déjà parlé.

La forme intestinale dans laquelle les troubles digestifs et intestinaux prennent une place importante : diarrhée, constipation, voire même hémorragies intestinales (HURST).

La forme nasale dont on connaît un seul cas dû à C. M. LAUR.

La forme laryngée dont un cas est rapporté par N. FIESSENGER.

La forme avec réactions ostéopériostiques citée par DENNEWALD.

Cette classification est assez arbitraire, car dans la plupart de ces formes les symptômes dominants restent : ou la splénomégalie, ou l'adénomégalie, ou les deux associées.

Nous retiendrons donc comme formes cliniques principales, les quatre suivantes :

Forme splénique,
Forme ganglionnaire,
Forme mixte,
Forme hépatomégalye.

EVOLUTION

L'évolution de la leucémie chronique est longue et irrégulière, elle est entrecoupée de phases de *rémission et d'aggravation*.

La durée atteint habituellement 5 à 6 ans, mais elle peut être beaucoup plus importante.

FIESSENGER cite un cas avec une survie de plus de 20 ans.

MARCHAL suit une malade depuis plus de 10 ans.

Nous apportons également trois observations de malades encore vivants pour lesquels le diagnostic hématologique remonte à 1925 pour l'observation 2.

1927 pour l'observation 1,

1932 pour l'observation 3.

La marche de la maladie est irrégulière et elle varie avec :

- la précocité du diagnostic;
- la précocité, la nature et l'intensité du traitement;
- l'âge du malade;
- la forme clinique.

La radiothérapie bien conduite — il faut le concours constant de l'hématologiste — donne une amélioration considérable :

L'état général se relève, les forces reprennent, l'appétit augmente, la fatigabilité disparaît, les troubles digestifs cessent et s'estompent, le poids augmente, l'anémie régresse.

La rate et les ganglions diminuent de volume sans toutefois reprendre leur taille primitive.

Du côté du sang, il y a également de profondes modifications :

la leucocytose s'abaisse soit progressivement, soit brutalement, à tel point que la leucopénie peut succéder en quelques semaines, à l'hyperleucocytose;

le nombre des globules rouges augmente.

Le malade entre alors dans une phase de bien-être relatif qui peut durer plusieurs mois, quelquefois plusieurs années comme dans notre cas N° 1 (4 ans). Mais il retombe bientôt sous le coup d'une nouvelle poussée qui l'oblige à un nouveau traitement.

Quoiqu'il en soit la maladie n'en est pas moins *inexorablement fatale*.

Des poussées subaiguës ou aiguës avec température et modification de la formule hématologique, surviennent qui emportent le malade.

La rate augmente de volume, les adénopathies se généralisent, des crises diarrhéiques apparaissent, des hémorragies viennent augmenter l'anémie. La fièvre s'installe et demeure entre 38 et 39. Le malade maigrit, perd l'appétit, est condamné à l'immobilité et au lit : il meurt bientôt cachectique.

Quelquefois au contraire, ce sont des complications qui modifient la marche de la maladie et hâtent le dénouement : complications infectieuses (érysipèle, angine, abcès du poumon, phlébite), des hémorragies (nasales, gingivales ou intestinales), du purpura, des complications nerveuses (zona, hémiplégie).

La tuberculose enfin comme dans le cas de WEISSENBACH, peut s'installer sur ce terrain débilité et précipiter l'évolution.

OBSERVATIONS

Nous avons pensé que, pour faciliter la lecture de ce travail et pour permettre de mieux suivre les divers chapitres, il était préférable de diviser nos observations en deux parties : *une première partie clinique*, que nous donnons immédiatement après la description clinique; et une seconde partie, *hématologique*, dans laquelle nous indiquons les résultats des divers examens de sang pratiqués, les caractères et les dimensions des cellules rencontrées. Cette deuxième partie trouve naturellement sa place au chapitre : Formes hématologiques.

OBSERVATION I.

Forme splénique pure.

Mme B..., fermière, âgée de 54 ans est vne pour la première fois le 12 février 1927. Les premiers troubles qu'elle accuse remontent à 18 mois environ. Ce sont : palpitations, énervement, fatigue, diarrhée matinale intense, impérieuse, avec sensation « de fièvre dans le ventre ». Douleurs dans l'épaule droite. Amaigrissement considérable.

Le premier examen montre une grosse rate (voir calque), non douloureuse. Il n'y a pas de ganglions, pas d'œdème des jambes. Le foie n'est pas augmenté de volume. Les urines sont normales.

Après examen du sang la malade est mise en traitement. Elle revient le 6-10-27 : l'état général est meilleur. La rate a diminué de volume. Il n'y a pas de ganglions. Purpura et ecchymose au moindre traumatisme. La radiothérapie est reprise.

7-11-27. La malade est revue : la rate n'est plus décelable cliniquement; l'état globulaire est revenu presque normal.

C'est seulement deux années plus tard — 12-12-29 — que revient la malade : elle avait été très bien depuis sa dernière cure de rayons X. Depuis trois mois elle est plus fatiguée, elle est pâle

et ressent une gêne dans le côté gauche du ventre. La rate est grosse non douloureuse, facilement palpable. Elle mesure 28×30 cent. Le foie et les ganglions ne sont pas modifiés.

Nouvelle consultation le 4-2-30. L'examen ne montre rien de nouveau : pas d'adénopathies, la rate a diminué, elle est petite, mobile, difficile à trouver. Il y a 6.250 G. B. Nouvelle consultation le 12 mars 1930 la rate n'est plus perçue.

C'est encore après un intervalle de deux années que cette malade est revue (26-8-32). L'état général est bon, le poids a augmenté. Pas d'adénopathies. La rate n'est ni palpable, ni percevable et a probablement perdu ses rapports. Reprise du traitement radiothérapique.

10 avril 1936. Il y a quatre ans que Mme B... n'a pas consulté. Elle présente une grosse rate et un état général médiocre. Le traitement est repris.

Enfin, le 17 octobre 1937, nous voyons la malade pour la première fois. Elle est actuellement âgée de 65 ans.

Son teint est pâle, jaunâtre, avec une légère coloration rosée des pommettes.

L'état général paraît bon. Cependant les muqueuses sont pâles, décolorées, et la malade accuse de la lassitude, des palpitations, de l'insomnie.

L'appétit est conservé, la langue est bonne. On note ni température, ni douleurs.

Seulement de temps en temps, la malade accuse des crises de diarrhées, survenant le matin après le réveil, ou après le petit déjeuner : crises impérieuses.

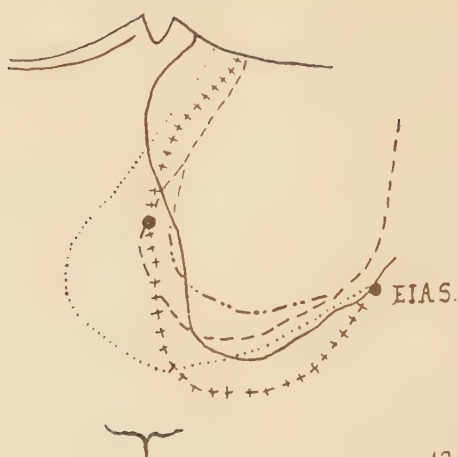
A ce moment elle ressent toujours cette sensation de brûlure, de « fièvre » intestinale — de « fièvre dans le ventre » dit-elle.

L'examen clinique ne montrera que peu de chose : il n'y a pas de ganglions. Seule, la rate est hypertrophiée. Son volume est assez considérable : elle atteint l'ombilic sans dépasser la ligne médiane; elle descend à quatre travers de doigt environ au-dessous d'une horizontale passant par l'ombilic, et occupe tout le flanc gauche. Sur la ligne mamelonnaire elle mesure 18 cent. au-dessous du rebord costal, et, en largeur, sur la ligne E. I. A. S. Omilic : 16 cent.

La palpation permet facilement de reconnaître et de délimiter l'organe, qui est d'une consistance ferme, lisse et uniforme.

La palpation révèle une douleur sourde dans le flanc gauche, douleur qui persiste un certain temps après l'examen.

L'injection d'adrénaline a une action nette sur la rate qui se contracte, et, au bout de 30' nous verrons ses dimensions se réduire à 15 cent. et à 13 cent.



— ++ — 12.XII.29.
 — . 10.IV.36.
 --- . 17.X.37.
 2^h après adrénaline -...- 17.X.37.
 22.IX.38.

Le foie n'est pas hypertrophié et n'est pas douloureux.

Appareil digestif : rien d'anormal, sauf la diarrhée déjà signalée.

App. respiratoire : rien à signaler, en particulier, pas d'A. Tr. Br.

App. circulatoire : tension art. 11/5 pouls à 78; pas de bruits anormaux. Palpitations. Essoufflement facile.

S. N. et App. génito-urinaire : rien au S. N., léger prolapsus utérin.

Nous avons revu cette malade un an plus tard (22-9-38). Son état général était des plus mauvais. Elle accusait toujours les mêmes troubles digestifs (diarrhée).

La rate était énorme, occupant de la fosse iliaque droite (voir calque).

Il n'y avait pas d'adénopathies. La malade a été remise en traitement (Docteur DUCELLIER).

OBSERVATION II.

M..., cultivateur, âgé de 65 ans est venu consulter pour la première fois en Novembre 1925 pour une maladie de peau. Dans ses antécédents on ne relève aucune maladie grave. Il est marié; il a eu deux enfants dont un mort-né.

Un de ses frères est mort à l'âge de 50 ans d'une *leucémie chronique* dont nous ne connaissons pas la nature (elle aurait duré 2 ans avec le traitement radiothérapique).

En Novembre 1925 notre malade présenta, aux mains, de nombreuses gerçures surtout aux plis de flexion; c'est ce qui l'amena à consulter. Accusant en outre un peu de faiblesse générale et présentant quelques petits ganglions disséminés au cou et aux aisselles un examen de sang fut pratiqué.

La formule sanguine, donnée avec la deuxième partie de l'observation, *montra d'assez grandes modifications : 30 % de plaques et de noyaux libres.*

Le 13 avril 1937, le malade revient consulter.

Depuis 2 ans son état s'est aggravé et ses ganglions ont fortement augmenté de volume. Il accuse une faiblesse qui va en s'accroissant depuis ces dernières années, il a de la peine à travailler et s'essouffle rapidement. Il se plaint de troubles gastriques : lenteur de la digestion, pesanteur, ballonnement après le repas. Les selles sont normales, il n'y a jamais de diarrhée.

Examen. — L'état général n'est pas très atteint. Le malade n'est pas amaigri, son teint est pâle, ses muqueuses ne sont pas sensiblement décolorées.

Il présente, à droite, plusieurs gros ganglions sous-maxillaires, (dont l'un gros comme une noix), assez faciles à délimiter, mobiles, indolores; et à gauche plusieurs ganglions plus petits. Aux aisselles et aux aines il existe des deux côtés des petits ganglions, mobiles, de la taille d'une noisette environ.

La rate est hypertrophiée, palpable et non douloureuse. Elle dépasse le rebord costal de quatre travers de doigt. Le foie déborde de 2 travers de doigt, il est indolore.

L'examen du cœur et des poumons ne montre rien d'anormal. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Traitement. — Trois séances de radiothérapie de 15 minutes chacune, à 8 jours d'intervalle une pour la rate, une sous l'aisselle droite et une sur le côté droit du cou.

Quelques jours après la dernière séance de rayons, le malade

ressent des douleurs au niveau de ses ganglions sous maxillaires droits. Il se forme une masse dure, volumineuse, douloureuse qui, au bout de trois semaines devient fluctuante et s'ouvre à la peau par plusieurs petits orifices. La cicatrisation demandera un mois: le malade a perdu l'appétit et maigri de plusieurs kilos.

Le 28 août 1937, le malade est revu. Il a repris son poids et son état général s'est un peu amélioré. Les ganglions du cou forment encore à droite une masse allongée, grosse comme un œuf de poule, un peu mobile, d'une mollesse élastique et où l'on arrive à distinguer plusieurs ganglions. A gauche il y a toujours quelques ganglions de volume plus restreint.

Les adénopathies axillaires et inguinales sont moins importantes qu'à l'examen précédent.

La rate a sensiblement diminué de volume, mais elle est encore facilement perceptible à la palpation. Elle est lisse, indolore; son bord antérieur est échancré et tranchant. Elle est de consistance ferme et élastique.



E. A. 5.

1 = 13.4.37.

2 = 28.8.38.

Les autres organes ou appareils ne présentent rien de particulier à signaler.

OBSERVATION III.

M. Ing..., 44 ans, employé de banque, a été vu pour la première fois, le 15 septembre 1937.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux, sauf la mort par leucémie d'un cousin par alliance. Jusqu'à 1914, aucune maladie. Au cours des hostilités, il contracte une typhoïde et le paludisme dont les crises dureront jusqu'en 1928.

Le début de la maladie est très imprécis. Les premiers ganglions ont du apparaître vers 1924, dans la région mastoïdienne. Ce n'est qu'un ou deux ans plus tard qu'apparaissent les premières poussées ganglionnaires nettes. Après examen de sang (voir tableau à la partie hématologique des observations) un traitement radiothérapique est institué : 7 séances de R. X. sur la rate, les aines, les aisselles et les ganglions du cou. Amélioration.

De nouveau, traitement du 25-4-32 au 11-5-32 (4 séances), et du 7-1-33 au 11-2-33 (5 séances de 20').

Au cours de l'année 1934, le malade va bien, il n'est pas traité : les ganglions augmentent de volume.

1935. Apparition d'un nodule lymphoïde à un doigt.

Traitement du 9-8-35 au 27-9-35 (8 séances portant sur les régions rétro-auriculaires).

1936. Traitement du 16-6-36 au 22-7-36 (6 séances).

A la fin de 1936, le malade présente une angine et un abcès de l'amygdale.

1937. Le traitement est continué du 19-7-37 au 23-7-37.

15-9-37. — Nous voyons le malade pour la première fois. C'est un homme en apparence bien portant, dont l'état général semble satisfaisant.

Les téguments ne présentent pas de coloration spéciale. Les muqueuses sont décolorées. L'examen physique nous montre surtout des adénopathies généralisées :

1° Adénopathie sous-maxillaire bilatérale; ganglions mous, indolores, isolables, du volume d'une olive.

2° Ganglion pré-auriculaire de chaque côté, du même volume que les précédents.

3° Nombreux ganglions dans les régions mastoïdiennes cervicales postérieures, occipitales et sus-claviculaires, de la taille d'un haricot et de consistance ferme.

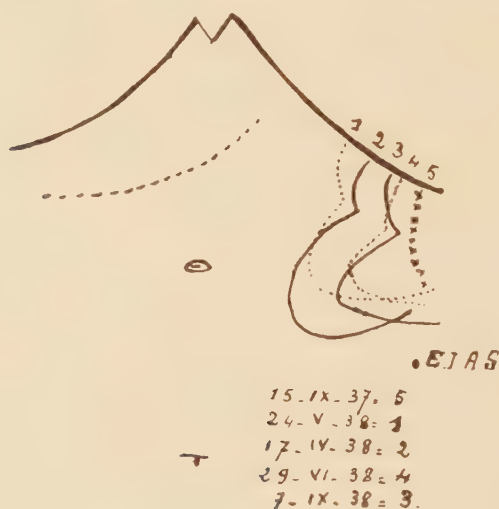
4° ganglions axillaires bilatéraux.

5° Les ganglions épitrochléens apparus depuis seulement 6 mois forment à gauche, un petit chapelet de trois ou quatre élé-

ments gros comme des pois, durs et roulant sous le doigt. A droite, deux ganglions dont l'un est gros comme une bille.

6° Pléiade de ganglions dans les deux régions inguinales.

La rate. Percutable et difficilement palpable, elle est située profondément dans l'abdomen. Son volume est assez difficile à préciser, néanmoins nous avons pris un calque. Normalement indolore, cette glande devient douloureuse à la suite d'un examen prolongé et attentif à en délimiter les contours. Cette douleur persiste 4 à 5 jours : le malade éprouve une sensation de coups répétés et des tiraillements dans tout l'hypochondre gauche.



Le foie. Ses limites sont le huitième espace intercostal en haut et en bas une ligne passant à trois travers de doigt du rebord costal. La hauteur sur la ligne mamelonnaire est de 12 cent. Le foie est donc légèrement hypertrophié. La palpation ne révèle aucune douleur et indique que la surface est lisse.

Amygdales : normales.

Appareil digestif : Depuis 1927, époque à laquelle le malade aurait eu des crises gastriques douloureuses, des vomissements et de la constipation, il n'y a plus aucun trouble digestif.

App. circulatoire : pas de troubles du rythme, pas de souffle.
 T. A. : 13,5/7,5.

App. respiratoire : auscultation négative, pas d'A, T.-B.

Système nerveux et appareil génito-urinaire : rien à signaler. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Le malade n'a pas de fièvre et, au cours de sa maladie il ne semble pas en avoir eu. Actuellement il se plaint d'asthénie et se fatigue au moindre travail. Ces troubles disparaissent après chaque série de R. X. Il n'y a pas de douleurs osseuses.

Pour compléter l'examen nous avons fait des ponctions sternale et ganglionnaire, et l'épreuve de la spléno-contraction (dont le résultat a été donné au chapitre : Exploration des organes hémato-poiétiques).

18-4-38. — Malade revu ce jour : asthénie marquée le matin au réveil, amaigrissement de 12 kilos depuis un an et demi. Toux, petits filets de sang dans les crachats depuis 8 jours. La radiographie ne montre pas de lésion ni d'A. T. B. Les ganglions cervicaux et sous-maxillaires ont diminué de volume à la suite du traitement. Ceux des autres territoires ne sont pas sensiblement modifiés.

La rate a beaucoup grossi depuis Septembre 1937. Son bord antéro-interne et l'incisure sont nettement sentis. Elle est dure, lisse, légèrement douloureuse à la pression. Le thorax est évasé du côté gauche.

Le foie est un peu abaissé et de volume normal.

Examen des urines : ni sucre, ni albumine.

Les muqueuses sont colorées. Le signe du lacet est négatif.

Le malade est remis en traitement.

29-6-38. — Téléradiothérapie sur le cou (3 séances), amélioration, les ganglions du cou diminuent.

17 août. — Malade fatigué. Panaris superficiel de l'index droit. Traitement.

6 septembre 1938. — Le malade est dans un état peu brillant. Les ganglions du cou ont grossi, à gauche surtout, d'une façon considérable. Les bras et les jambes sont amaigris, par contre l'abdomen est proéminent (aspect de grossesse). La marche est pénible. Tout effort amène un rapide essoufflement.

Depuis quelques jours, le malade présente des abcès (hydro-sadénites) de l'aisselle droite et de la région pectorale gauche. Incision, pansement.

La rate n'a pas augmenté de volume depuis le mois de Mai.

Le malade est remis en traitement (Téléradiothérapie).

OBSERVATION IV.

M. Dep..., 66 ans, se présente à la consultation le 22 juillet 1938.

Dans les antécédents de ce malade nous relevons seulement : une adénite sous-maxillaire droite survenue pendant le service militaire, qui ne suppura pas et fut traitée par une cure héliomarine.

Depuis cette date notre malade ne présenta aucune maladie grave jusqu'en 1933. A ce moment, il y eut des troubles vésicaux, qui actuellement bien qu'amélioré continuent à troubler ses nuits (il doit se lever 15 fois par nuit).

Histoire de la maladie.

La leucémie dont est atteint M. Dep... semble avoir débuté en Juillet 1934, par de l'amaigrissement, de la pâleur, de l'anémie et une diminution marquée des forces. L'appétit était conservé, il n'y avait ni troubles digestifs, ni tendance aux hémorragies.

Le ventre n'était pas augmenté de volume. Seuls existaient des ganglions inguinaux bilatéraux, de la taille d'un gros haricot environ. Par contre, l'amygdale gauche était considérablement hypertrophiée, avec réaction ganglionnaire très nette.

Le malade se rendit alors à Tours, où il consulta le Docteur DENOYELLE¹, qui, devant une formule sanguine, parfaitement normale, pensa à un néo de l'amygdale et conseilla un traitement à l'Institut du Cancer à Paris, où l'on ne retint pas le malade. Celui-ci fut ensuite hospitalisé à l'Hôpital Général de Tours, où une biopsie ganglionnaire fut pratiquée. Nous en ignorons le résultat.

Fin 1935, la rate et les ganglions augmentèrent fortement de volume; le Docteur D... conseilla la radiothérapie. Après de légères améliorations, il y eut de nouvelles poussées pour lesquelles on eut recourt à la téléradiothérapie qui au début sembla favorable. Puis M. Dep... se rendit chez le docteur DEB... qui continua le traitement institué (radiothérapie) et fit pratiquer les nombreux examens de sang consignés dans un tableau (Voir partie hématologique des observations).

Les résultats de la radiothérapie — au dire du malade — ne furent pas très satisfaisants : il ne ressentait aucune amélioration à la fin de chaque série de R. X.

(1) Nous remercions bien vivement le Dr DENOYELLE qui nous a communiqué une partie de cette observation.

Aussi trois transfusions furent-elles faites en 1937, dont la première seule semble avoir eu un effet appréciable.

Le traitement fut complété par le *Benzol*, et par l'ingestion de foie frais et d'extraits buvables de foie.

En Janvier 1938, le malade eut une congestion pulmonaire qui le retint au lit pendant un mois.

Une radioscopie faite à la fin de la maladie, ne montra rien de particulier (pas d'A. Tr. Br.).

Depuis ce moment — fin Janvier 1938 — M. Dep... présente de petites épistaxis peu abondantes et maigri.

Etat actuel.

Notre malade est un homme de petite taille, au ventre proéminent, dont l'aspect général est franchement mauvais. Le teint est jaune, cireux, les téguments ont un aspect luisant. Les muqueuses conjonctivales et buccales sont décolorées, les lèvres sont pâles et légèrement violacées.

L'examen nous montre :

1° de discrètes adénopathies sous-maxillaires, cervicales et sus-claviculaires,

2° des ganglions de la grosseur d'un pois, dans les deux aisselles. Ils sont durs, mobiles, isolés, non douloureux.

3° 7 à 8 ganglions inguinaux de chaque côté, dont la taille varie de celle d'un haricot à celle d'une olive. Ils présentent les mêmes caractères que les ganglions axillaires.



Il n'y a jamais eu de suppuration d'aucun de ces ganglions. La palpation du ventre ne nous fait pas sentir d'adénopathies mé-sentériques.

Il n'y a pas non plus, d'adénopathies épitrochléennes.
Les amygdales sont volumineuses du côté droit surtout.

La rate.

Elle est énorme : 18×25 cent. elle est dure, sans péri-splénite, le bord antérieur est tranchant, régulier avec une incisure nette.

Elle n'est pas douloureuse, même après l'examen. Elle ne l'a jamais été.

Le foie.

Peu augmenté de volume. Il déborde à peine le rebord costal. Il n'est pas douloureux.

Notre malade ne présente pas de douleurs osseuses : le sternum en particulier n'est pas douloureux à la pression.

Depuis le mois de Janvier, les deux jambes sont le siège d'un œdème assez considérable qui empêche le port de chaussures, c'est un œdème dur, dépressible, gardant l'empreinte du doigt, non douloureux. Il atteint presque le creux poplité.

S. G. et fonctionnels.

La température est normale, il n'y a jamais eu de fièvre.

Notre malade ne souffre pas. Seule une céphalée tenace est à signaler.

Mais il est affaibli, incapable de tout effort. La marche est pénible, l'essoufflement rapide. Le sommeil est à peu près impossible, peuplé de cauchemars.

Examen des divers autres appareils.

Appareil digestif : appétit conservé, la langue est bonne. Pas de troubles digestifs.

Appareil circulatoire : T. A. : 11/6. Pouls 76. Bruits orificiels assourdis. souffle fonctionnel (S. anémique).

Appareil respiratoire : Toux depuis plusieurs mois, mais pas de crachats.

Rien à l'auscultation, pas de signes cliniques d'A. Tr. Br.

Appareil génito-urinaire : troubles urinaires déjà signalés, remontant à 5 ans (pollakiurie-dysurie).

Les urines ne contiennent : ni albumine, ni albumine de Bences Jones, ni sucre.

Il existe deux hernies inguinales que maintient un bandage.

Système nerveux.

Rien d'anormal à signaler.

OBSERVATION V.

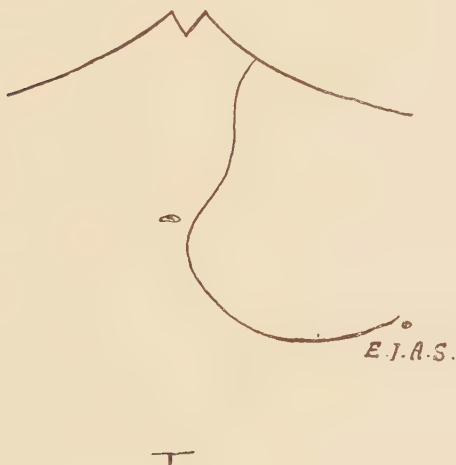
M. Baill., 65 ans, malade depuis trois mois seulement, souffre de l'estomac depuis 6 ans, se plaint de diarrhées et de constipation alternées.

1937. Absès sous-maxillaire gauche ayant nécessité une intervention chirurgicale, présente actuellement : du purpura, une grosse rate atteignant l'ombilic dont un calque est pris (Juin 37).

Nombreux petits ganglions, mais pas d'adénopathies volumineuses.

Présence d'albumine dans les urines.

Malheureusement ce malade n'a pu être revu.



CHAPITRE II

LE SANG DANS LA LEUCEMIE CHRONIQUE A MONONUCLEAIRES CLAIRS

L'aspect macroscopique du sang est peu caractéristique. Dans certains cas on note une coloration rouge marron, un aspect trouble du vraisemblablement à l'abondance des globules blancs.

Quand, dans un tube à expérience, on laisse en repos, un mélange de sang et de citrate de soude, on voit le milieu liquide se séparer en trois couches bien distinctes :

une couche supérieure de plasma sanguin;

une couche intermédiaire plus ou moins abondants (1 à 2 millimètres environ) de globules blancs

et enfin une troisième couche formée presque uniquement de globules rouges.

L'imbibition paraît parfois se faire mal et lentement sur le buvard de l'hémoglobininètre. Mais cependant la viscosité est plutôt diminuée. Dans un de nos cas nous avons trouvé au dernier examen, un chiffre de 3,77, le sang ayant une viscosité normale comprise entre 4 et 4,8 (Obs. 3).

La coagulation est, soit normale, soit retardée légèrement. Le caillot se forme lentement et se rétracte faiblement.

Le temps de saignement reste dans des limites sensiblement normales, réserve faite des accidents tardifs.

L'anémie est en générale modérée, mais dans les phases terminales elle peut devenir extrême. Habituellement le nombre des globules rouges oscille entre 2.500.000 et 5.000.000 et le taux d'hémoglobine varie entre 65 et 85 %.

Lésions des globules rouges.

Les hématies présentent assez souvent des lésions importantes qui semblent plus en rapport avec le degré d'anémie qu'avec le taux de la leucocythémie.

L'anisocytose est légère, la poikilocytose est plus ou moins marquée, la polychromatophilie est rare. Le diamètre des hématies est compris entre 5 et 9 μ .

Les plaquettes se trouvent en quantité variable. Leur nombre suit l'évolution de la maladie et la tendance aux hémorragies qui sont toujours tardives.

Modifications des globules blancs.

Le nombre des globules blancs est extrêmement variable. Modéré au début il peut atteindre des chiffres considérable quand la maladie entre dans sa phase terminale.

Habituellement, en période d'état et en dehors de traitement, le taux des leucocytes oscille entre 10.000 et 700.000, taux aussi élevé que dans la leucémie myéloïdes.

Cependant, on compte quelque fois comme leucémie à mononucléaires des cas dans lesquels le chiffre leucocytaire est normal ou diminué avec inversion de la formule leucocytaire. Ces cas — réserve faite de leur évolution ultérieure possible — répondent évidemment à la définition de l'hypogranulocytose et non à celle de la leucémie, sauf lorsque la leucopénie, transitoire résulte du traitement comme nous l'avons constaté dans notre première observation.

Malgré l'hyperleucocytose, le taux absolu des variétés granuleuses des globules blancs peut être au-dessous de la moyenne normale car leur proportion est très faible par rapport aux mononucléaires pathologiques.

Les formes immatures n'ont été constatées que rarement et en petit nombre. Cependant dans notre quatrième observation — forme anormale — il y a une forte proportion de leucoblastes : 37 et 57 %.

CHAPITRE III

LE MONONUCLEAIRE CLAIR LEUCEMIQUE

La cellule de la leucémie à mononucléaire ne se présente pas toujours sous un aspect identique.

Dimensions.

Elles sont assez variables. HAYEM et LION, à l'origine trouvaient les limites extrêmes de 8 μ , 1 et de 16 μ , 2 avec prédominance des éléments de 11 à 14 μ . TOURAINE indique des chiffres de 13 à 14 μ , seul DENNEWALD donne 17 à 25 μ .

Personnellement, nous avons fait de nombreuses mensuration; dans l'ensemble les diamètres apparaissent assez variables : 9 à 14 μ pour l'observation 1, 12 à 14 μ pour l'observation 2, 9 à 12 μ pour les observations 3 et 4 et 13 à 16 μ pour l'observation 5.

Forme.

Elle est également variable. Quand elle n'a pas été déformée, la cellule mononucléaire se présente sous une forme arrondie (HAYEM et LION), ovalaire à bords parfois lobés (TOURAINE). Suivant sa fragilité, elle est tantôt arrondie ou ovalaire ou au contraire elle se moule sur les éléments voisins (MARCHAL).

L'examen, avec l'éclairage à fond noir, du sang frais dilué dans le liquide de HAYEM, permet de voir les mononucléaires avant toute déformation. Ils se présentent avec une forme arrondie, très rarement polygonale, un protoplasma peu abondant et sans granulations réfringentes.

La fragilité du mononucléaire varie dans de grandes proportions d'un cas à un autre et d'une cellule à l'autre et se traduit habituellement par la présence en nombre plus ou moins considérable, d'éléments lysés réduits à un noyau altéré ou transformé en éléments réticulés.

Noyau.

Il est assez volumineux et de dimensions sensiblement constantes : 10 à 11 μ .

Il est moins coloré que celui des lymphocytes et a peu d'affinité pour l'hématéine (HAYEM et LION).

Il peut être central ou excentrique ou alors entouré seulement sur une partie de son contour par le protoplasma qui se dispose en croissant. Il se déforme également souvent, prenant un aspect irrégulièrement polygonal et entrant en contact avec le pourtour de cytoplasme par ses angles il limite les aires protoplasmiques, séparé par des intervalles où le noyau dénudé atteint seul le contour de l'élément.

Il peut encore présenter une encoche mais rarement la forme en fer à cheval ou l'aspect lobé.

« Jamais on n'y découvre le moindre nucléole » (LION et PERNET).

Si, avec HAYEM et LION, on fait de cette affirmation une règle absolue, c'est sous la réserve de ne l'appliquer qu'aux formes encore peu avancées dans leur évolution. Car chez deux de nos malades, nous avons constaté la présence d'un ou plusieurs nucléoles, en particulier dans notre quatrième cas, forme mixte et d'évolution avancée. Dans notre troisième cas, nous en avons trouvé surtout dans les noyaux libres et dans quelques cellules mononucléaires. Ces cellules doivent répondre aux « cellules souches légèrement différenciées dans le sens monocyttaire » de MARCHAL et traduisent une évolution subaiguë de la maladie.

Dans le noyau le réseau de chromatine se dispose de façons diverses.

Tantôt il s'agit d'un fin réseau avec boules périphe-

riques (TOURAINE), tantôt de trainées plus ou moins épaisses et irrégulières (écheveaux) limitant des espaces plus clairs (LION et PERNET), tantôt d'une structure spongieuse, granuleuse, inégale (MARCHAL).

Les formes les plus petites — 7 et 8 μ — réduites au seul noyau ont le plus souvent un aspect « en tache » fortement coloré très dense, sans structure visible (aspect pyknotique). MARCHAL pense que ces formes petites et leur noyau « expliquent la confusion qui a longtemps régné entre les leucémies monocytaires chroniques et les leucémies lymphoïdes ».

Protoplasma.

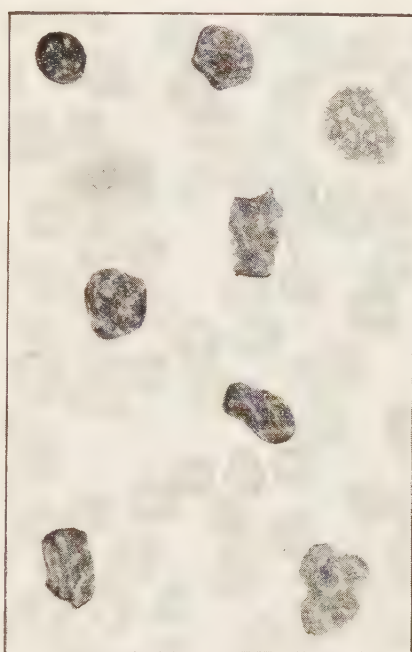
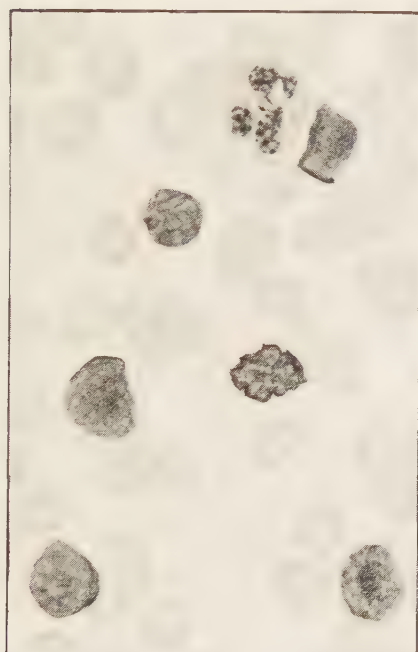
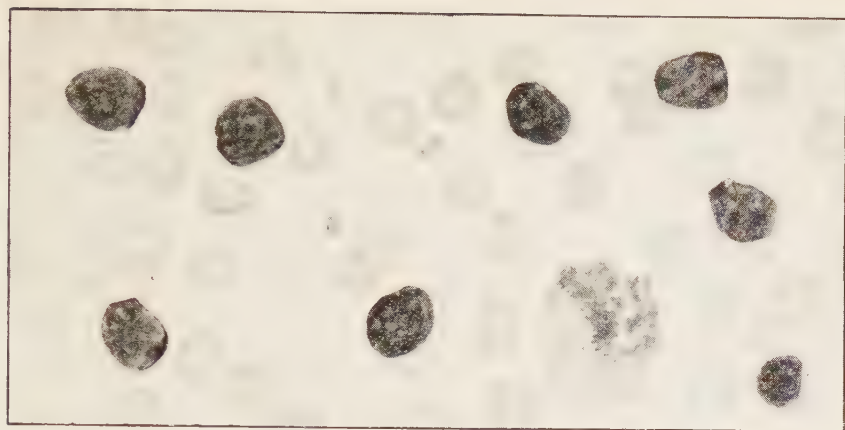
Le protoplasma des mononucléaires clairs est très peu abondant (HAYEM et LION), sauf pour les grandes formes, car le noyau change peu de volume.

Tantôt le protoplasma entoure le noyau d'un anneau complet tantôt il se réduit à une mince bande qui ne borde qu'une partie du contour nucléaire, « et on trouve tous les intermédiaires jusqu'au stade où elle n'est plus représentée que par un anneau étroit, rarement complet, le noyau constituant à lui seul la presque totalité de la cellule » (LION et PERNET).

La colorabilité du protoplasma est toujours faible et même presque nulle pour les colorants acides. Pour les éosinates de bleu, le protoplasma « se laisse imbiber de la périphérie vers le centre par la matière colorante, sous forme d'une teinte gris bleuâtre très pâle qui s'éteint avant d'arriver au centre, laissant un espace clair périnucléaire » (LION et PERNET).

D'autres fois, la coloration étant plus uniforme, « le protoplasma clair n'est que faiblement basophile » (MARCHAL).

Malgré la faiblesse de la coloration, un examen minutieux permet de distinguer souvent un aspect nettement vacuolaire. Le protoplasma des mononucléaires clairs ne contient que très rarement de granulations azurophiles.



LEGENDE : (Grossissement 900/1).

En haut : Mononucélaires clairs typiques.

Une plaque réticulée.

La préparation étant un peu surcolorée, les plaquettes sont bien visibles. (Obs. I).

A gauche : Mononucélaires clairs. Un polynucéaire neutrophile. Au centre un noyau libre. (Obs. II).

A droite : Mononucélaires clairs à noyaux déformés.

Deux plaques réticulées.

En haut, à gauche, petit mononucéaire à protoplasma clair et à noyau très chromophile. (Obs. III).

Dans nos observations nous n'avons trouvé que : 1 à 5 % (observation 1), 1 % (obs. 2 et 3), 0 pour les observations 4 et 5.

Dans quelques cas nous avons recherché *les réactions des oxydases et des peroxydases* : elles ont été toujours entièrement *négatives*, résultat en accord avec ceux de la majorité des auteurs.

Noyaux libres.

Le mononucléaire clair est un élément essentiellement fragile, déformable et lysable. Il en résulte une atteinte plus ou moins considérable de la structure nucléaire elle-même; d'où la présence dans nos préparations, en nombre variable mais parfois très élevé, de deux formations : les noyaux libres de ROBIN et les plaques réticulées de G. LION (ou ombres nucléaires de GUMPRECHT).

Le noyau se présente sous un aspect encore bien reconnaissable, ayant conservé ses propriétés histochimiques mais présentant des modifications qui intéressent son volume, sa colorabilité et sa structure.

Ses dimensions sont légèrement supérieures à celles des noyaux des mononucléaires clairs : 10 à 14 μ pour nos observations.

Ils présentent une forme irrégulière, polygonale, allongée, à tel point que les divers diamètres ne sont pas égaux. Les contours sont nets, mais festonnés et échancrés irrégulièrement.

Les noyaux libres ont une colorabilité sensiblement plus faible que celle des noyaux des mononucléaires intacts. Ils apparaissent plus pâles et plus transparents, ce qui est du à leur moindre épaisseur et à leur étalement. Leur structure tend en effet à devenir spongieuse et même réticulée.

Dans quelques cas rares, nous avons noté la présence d'un ou de plusieurs nucléoles (Obs. 3 et 4).

Enfin, sur les préparations surcolorées, un examen attentif permet parfois de voir, aux alentours immédiats du

noyau libre, une fine poussière qui ne peut être que les débris du stroma protoplasmique lysé.

Plaques réticulées.

Lorsque la lyse des noyaux est plus considérable, ils s'étalent, s'amincissent et prennent un aspect en réseau, constituant la plaque réticulée décrite par G. LION.

« Elles se présentent sous l'aspect de lamelles constituées par un fin treillis à mailles plus ou moins variable. Le plus souvent elles sont arrondies ou ovalaires. Quelquefois, une partie seule du contour est régulière, le reste étant constitué par une ligne dentelée et floue. D'autres offrent l'apparence d'un pétale de fleur, d'un quadrilatère ou d'un polygone curviligne (LION).

La chromatine s'y dispose en un fin treillis à mailles plus ou moins régulières ou plus ou moins lâches. Parfois elle forme des filaments très ténus, peu colorés, issus d'une masse plus dense et se dirigeant tous vers la même direction. Quelquefois la matière nucléaire s'amasse formant de gros îlots plus denses et plus colorés.

Les plaques réticulées prennent tous les colorants du noyau, dont elles ont les caractères histochimiques, mais elles se colorent très faiblement et très inégalement.

Dans les leucémies à mononucléaires elles atteignent habituellement 15 à 16 μ (LION); nous avons trouvé des dimensions sensiblement égales 15 à 17 et plus.

Le nombre de ces éléments lysés dans les préparations est très variable; il peut être considérable. Dans nos observations les plaques réticulées et les noyaux libres étaient parfois plus nombreux que les éléments intacts :

Obs. 2 : 82,6 % de noyaux libres et de plaques,

Obs. 4 : 63,4 % de plaques et de noyaux pour 22 % de mononucléaires intacts.

ORIGINE DES NOYAUX LIBRES ET DES PLAQUES RETICULEES

Leur origine a donné lieu à diverses explications.

On a pensé particulièrement à l'écrasement, par un étalement défectueux, des leucocytes dont la vulnérabilité serait plus grande (HAYEM).

Nous avons également essayé, par quelques recherches, de résoudre le problème de l'origine de ces débris leucocytaires.

Existent-ils préformés dans le sang circulant ?

Quand, à l'hématimètre, on fait une numération leucocytaire avec du sang dilué dans l'eau acétisée, on constate l'absence de telles formations : les leucocytes sont intacts et les contours de leur protoplasma restent nettement visibles. De même, quand, avec l'éclairage à fond noir, on examine le sang frais dilué dans le liquide fixateur de HAYEM, on constate l'absence absolue de ces éléments lysés que l'on rencontre en si grand nombre sur les préparations colorées.

Y a-t-il un rapport entre le mode d'étalement et leur formation ?

Diverses méthodes nous ont montré que l'étalement n'était pas la cause principale de leur formation. Si l'étalement, à la baguette de verre selon HAYEM, et l'étalement rétrograde par capillarité de COOKE, ont donné les meilleurs résultats et l'étalement à la feuille de papier à cigarettes les plus mauvais, l'écart entre les chiffres des éléments altérés par les diverses méthodes n'a pas été bien important. Ainsi nous trouvons, pour l'observation I :

noyaux libres et plaques 12;

étalement à la baguette de verre,

noyaux libres et plaques 2.

La dessiccation altère-t-elle les leucocytes fragiles ?

Pour répondre à cette question nous avons fixé nos préparations fraîches par des vapeurs osmiques, immédiatement après l'étalement. Les résultats ont été assez surprenant.

Outre les affinités de coloration et les aspects morphologiques très différents des préparations ainsi fixées, nous avons constaté que déjà, dans ces conditions, on rencontrait de nombreux noyaux libres et plaques réticulées, mais cependant avec des différences très nettes. Les mononucléaires intacts se présentaient sous une forme bien régulièrement arrondie, et non déformés. Mais par suite de leur moindre étalement la lisibilité et la coloration ne sont plus comparables à celles des préparations normales. Les plaques réticulées paraissaient encore incomplètement constituées, moins grandes, et moins lâchement réticulées, avec des blocs chromatiniens compacts encore conservés.

On peut conclure que la fixation osmique avait surpris ces altérations leucocytaires en voie de constitution.

De tout ceci il faut conclure que les noyaux libres de ROBIN et les plaques réticulées de G. LION, n'existent pas dans le sang circulant et se forment pendant la dessiccation des préparations.

Le mécanisme apparaît dès lors très facile à comprendre : il y a rupture de l'équilibre osmotique entre les cellules du sang et le plasma en voie de concentration et de dessiccation; d'où il résulte la rupture et la désagrégation des éléments les plus fragiles.

Ces constatations confirment, en les précisant l'importance bien connue des « *artefacts* » en hématologie et la fragilité des mononucléaires clairs.

Aussi nous a-t-il semblé utile de consacrer quelques lignes à la technique hématologique.

CHAPITRE IV

TECHNIQUE HEMATOLOGIQUE

Il n'y aurait pas lieu, et il pourrait même sembler superflu d'insister ici sur la technique hématologique, désormais parfaitement fixée, si dans la leucémie à mononucléaires, la fragilité exceptionnelle de la cellule pathologique ne créait des causes d'erreur particulièrement graves, qui proviennent surtout de l'étalement, de la dessiccation et des méthodes de coloration.

C'est probablement pour les avoir constatées avant nous, dans des cas analogues, que HAYEM proclamait avec une telle insistance l'absolue nécessité des règles techniques qu'il instituait. Sans rappeler ici toutes ces règles, nous devons indiquer quelques-unes des erreurs auxquelles expose leur négligence.

L'étalement doit assurer une répartition régulière du sang en couche très mince afin que les éléments cellulaires ne soient pas déformés par pression réciproque. Si l'étalement à la baguette de verre de HAYEM est excellent, l'étalement rétrogradé par capillarité donne aussi de très bonnes préparations dont on peut faire varier à volonté l'épaisseur par la rapidité plus ou moins grande avec laquelle on l'exécute. Par contre l'étalement « au papier à cigarette » préconisé par quelques hématologistes est à déconseiller formellement.

Le séchage est le temps le plus important de la préparation. L'aspect des mononucléaires est très différent sur la préparation séchée rapidement par agitation à l'air,

et sur des préparations séchées lentement au repos sur la table.

La préparation séchée lentement, sans agitation, montre des mononucléaires petits, ayant conservé il est vrai leur forme globuleuse naturelle, mais rétractés, surcolorés et ne laissant plus apparaître aucun détail de leur structure.

Dans ces conditions un mononucléaire clair sera pris pour un lymphocyte à protoplasma colorable, tandis que les granulocytes, les lymphocytes et même les globules rouges seront bien moins altérés.

On peut donc conclure que la lisibilité d'une préparation de leucémie à mononucléaires dépend avant tout de sa correcte et rapide dessiccation.

La fixation et la coloration ont évidemment aussi une importance capitale, mais ne comportent pas dans l'étude des leucémies de règles spéciales.

Fixation méthylique et coloration panoptique aux éosinates sont universellement adoptées.

Les descriptions primitives de HAYEM sont, il est vrai, antérieures à la méthode de ROMANOWSKI, mais l'application de cette méthode à l'étude de la leucémie à mononucléaires clairs a été reprise avec beaucoup de soin par G. LION et PERNET et il n'y a rien à ajouter à la description de ces auteurs, sinon, en ce qui concerne la part à faire dans l'interprétation, aux artifices de préparation.

Disons dès maintenant que les déformations des mononucléaires clairs sont inévitables dans les préparations sèches les meilleures. Les plus minces, celles où les éléments cellulaires ne se compriment nullement, montrent contre toute attente des mononucléaires déformés plus ou moins irréguliers, même quand ils ne sont pas au contact d'autres éléments du sang et les déformations portent non seulement sur le cytoplasme mais aussi sur le noyau.

Par contre grâce à leur meilleur étalement la transparence des leucocytes est bonne et laisse apparaître tous les détails de leur structure.

Pour la coloration, si la méthode panoptique est à

juste titre universellement adoptée, elle ne doit pas cependant exclure tout contrôle.

Nous avons eu recours aussi à diverses autres méthodes d'étude :

Examen du sang frais, citraté ou non, avec ou sans coloration, avec ou sans éclairage à fond noir, avec ou sans fixation.

Pour les préparations sèches, la méthode très simple de SABRAZÈS — coloration post-vitale au bleu de méthylène à 1/500 — offre des mérites qui devraient lui valoir d'être plus répandue.

Enfin le triacide d'EHRlich lui-même garde une certaine utilité comme colorant granulaire électif, et l'on peut regretter avec JOLLY qu'il soit tombé en aussi complète désuétude.

A ces méthodes de coloration il faut ajouter les réactions histochimiques des oxydases et des peroxydases, qu'il y avait intérêt à rechercher, puisque certains auteurs en font état dans la classification hématologique.

CHAPITRE V

EXPLORATION DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Nous avons complété les examens hématologiques habituels par quelques recherches destinées à nous renseigner sur l'origine des leucocytes pathologiques et leur lieu d'élaboration.

Malheureusement le champ de nos investigations s'est trouvé limité par ce fait que tous nos malades étaient en traitement ambulatoire.

« *Les ponctions biopsiques* » si bien mises au point par P. E. WEILL — à la suite de ARINKINE — nous ont permis de suppléer aux constatations anatomo-pathologiques. Mais du fait que nos malades n'étaient pas hospitalisés, il nous a fallu renoncer à la ponction de la rate qui s'avérait trop dangereuse. Nous nous en sommes donc tenus aux ponctions ganglionnaires et sternales et nous avons tenté de suppléer à la ponction splénique par l'épreuve de la spléno-contraction de BENHAMOU.

Nous avons d'abord pratiqué chez nos leucémiques *la ponction médullaire*; non point que la participation de la moelle osseuse au processus leucémique nous ait paru douteuse, puisque depuis NEUMANN (1870) on sait que les leucémies — même lymphatiques — présentent des altérations du tissu hématopoïétique médullaire.

Pourtant, s'il s'est constitué des écoles hématologiques dualiste ou trialiste, c'est bien dans l'hypothèse que certains leucocytes (lymphocytes) tirent leur origine du tissu lymphatique ganglionnaire (dualisme) — ou, pour les monocytes, de l'endothélium vasculaire (trialisme).

Notre intention n'est pas d'entreprendre une critique quelconque de ces querelles théoriques, qui ont abouti surtout à créer des nomenclatures inextricables et contradictoires.

C'est en effet une curieuse constatation, que, malgré l'énormité du travail hématologique et cytologique de ces trente dernières années, le problème de l'origine des leucocytes demeure ouvert à toutes les discussions.

Nous n'y participerons pas. Il nous faut dire cependant que les résultats de nos ponctions biopsiques s'accordent en réalité avec les constatations anatomo-pathologiques faites au cours des rares autopsies de leucémiques à mononucléaires. En fait dans ces examens nécropsiques, MARCHAL trouve des lymphocytes.

Ceci n'est pas une contradiction car l'examen histologique ne portant pas sur des éléments étalés sur lames, les mononucléaires se présenteront sous la forme globuleuse lymphoïde qu'ils présentent aussi sur les mauvaises préparations.

Moelle osseuse.

Chez trois de nos malades nous avons pratiqué la ponction sternale par la méthode la plus simple : ponction à l'aiguille de 10 à 12 dixièmes de millimètre, à l'union de la première et de la deuxième pièces sternales.

Une constatation générale a été le peu de sang que ramenait la ponction chez nos leucémiques, si bien que le matériel à étaler sur lames s'est trouvé assez pauvre, mais, suffisant pour l'étude cytologique.

A première vue les préparations ressemblent à celles du sang. Cependant la lyse leucocytaire y est moins prononcée. Ce qui domine c'est la forme moyenne du mononucléaire (9 à 12 μ) assez pauvre en protoplasma, les formes petites (7 à 9 μ) sans protoplasma visible, à noyaux plus ou moins colorés comme celui du lymphocyte, sont aussi très nombreuses. Rares sont les formes grandes à

protoplasma étalé, d'allure endothélioïde, à noyau plus petit, granuleuses ou non qui pourraient correspondre plus spécialement aux monocytes de PAPPENHEIM.

Si l'on recherche plus spécialement les éléments caractéristiques de la moelle osseuse on trouve : des érythroblastes plus ou moins nombreux, surtout des normoblastes, les formes jeunes étant bien plus rares. Quant aux granulocytes médullaires ils sont fort rares. Les myélocytes sont en nombre réduit et les cellules primitives, plus rares encore, ne se rencontrent qu'après avoir parcouru de nombreux champs de la préparation.

En somme il reste peu de chose de la formule cytologique normale de la moelle osseuse, dont les éléments différenciés dans le sens granulocytaire sont presque absents, tandis qu'on trouve encore un certain nombre d'érythroblastes, la série rouge étant moins lésée que la blanche, comme on doit d'ailleurs s'y attendre.

En résumé, qu'ils y aient ou non pris naissance, les mononucléaires clairs, appartenant surtout aux formes moyennes et même petites, ont envahi le tissu médullaire. La ponction de la moelle osseuse est donc en accord avec l'anatomie pathologique.

Ganglions.

L'étude cytologique des ganglions a moins d'intérêt. Au premier abord les préparations donnent l'impression d'uniformité comme celle des ganglions normaux.

Les cellules ne sont pas sans analogie avec les cellules leucémiques, du moins avec leurs formes relativement petites, mais leur noyau est un peu moins coloré; la cellule paraît être moins déformable. Elle ne diffère guère des cellules lymphatiques normales. En certains points les cellules lysées sont nombreuses offrant l'aspect typique du noyau libre de ROBIN; mais ici l'artefact saute aux yeux : cet aspect est plus fréquent dans les parties minces des préparations où l'étalement a écrasé les cellules.

Outre ces éléments (13 à 16 μ) on trouve des cellules

à noyau nettement nucléolé et de très petits lymphocytes (6 à 7 μ) à noyau très chromophile, n'ayant qu'un protoplasme très réduit, sinon invisible.

Dans ces constatations il n'y a rien de caractéristique, ce qui, une fois de plus est en accord avec les données histopathologiques.

Epreuve de la spléno-contraction.

Nous avons déjà expliqué pourquoi chez nos malades la ponction de la rate était impossible. Nous avons essayé d'y suppléer par l'épreuve de la spléno-contraction à l'adrénaline.

Nous nous demandions ainsi, si la contraction de la rate ne chasserait pas dans la circulation des éléments leucocytaires susceptibles de modifier la formule hématologique.

Si cliniquement, l'adrénaline n'a pas produit de contraction très appréciable, elle a néanmoins produit une augmentation notable du chiffre absolu des globules rouges et surtout des globules blancs. L'épreuve de BENHAMOU a donc été positive.

Les chiffres suivants le prouvent :

	T.	G. R.	G. B.
Obs. 1	0'	3.100.000	204.000
	15'	3.900.000	260.000
	30'	3.500.000	280.000
	60'	3.300.000	218.000
Obs. 2	0'	3.400.000	15.600
	30'	4.250.000	20.000
	60'	3.600.000	14.000
Obs. 3	0'	4.850.000	150.000
	15'	5.200.000	162.000
	30'	4.850.000	159.000
	60'	4.100.000	178.000
Obs. 4	0'	1.900.000	569.000
	15'	2.050.000	639.000

Quant à l'aspect des préparations il n'a pas été sensiblement modifié, cependant il semble que les polynucléaires augmentent après l'injection d'adrénaline.

Ainsi dans l'observation 1, nous trouvons,
avant l'adrénaline :

mononucléaires clairs : 86,3

polynucléaires neutro : 1,2

après l'adrénaline :

mononucléaires clairs : 77,5

polynucléaires neutro : 5,5

La conclusion est que la spléno-contraction ne semble pas mettre en évidence un « facteur splénique » susceptible de modifier d'une façon très appréciable l'aspect hématologique.

CHAPITRE VI

FORMES HEMATOLOGIQUES

La description que nous venons de donner n'exclue pas des variations, dont nous avons d'ailleurs indiqué quelques-unes, dans la formule sanguine de la maladie.

De ces variations, il y en a qui sont le fait même de la marche de maladie, car la formule, on le comprend, ne restera pas constante au cours de l'évolution entrecoupée de rémissions ou progressive.

Il est rare de pouvoir surprendre les débuts des modifications leucocytaires. Cette chance nous a été fournie dans un cas (Obs. 2), *puisque une circonstance fortuite a fait pratiquer un examen de sang 12 ans avant que la maladie fut parvenue à sa période d'état.*

Or, à ce moment, le sujet n'accusait aucun trouble apparent de sa santé et l'examen hématologique n'avait été fait que pour dissiper les craintes d'un homme inquiet de la mort d'un frère leucémique.

Or, dès cette époque très éloignée du début apparent de la maladie, il y avait déjà des anomalies leucocytaires très importantes, bien que la leucocytose n'excéda pas 15.000 globules blancs. Mais on constatait déjà une inversion de la formule leucocytaire, au profit surtout d'éléments dont le nombre, en pareil cas, paraissait fort insolite : les noyaux libres et les plaques réticulées qui atteignaient le chiffre de 4.500 au millimètre cube, pour un total de 15.000 globules blancs.

Si on en juge par la lenteur de l'évolution ultérieure, on peut soupçonner le début de remonter plus loin que

les 12 ans constatés. On peut donc croire que les altérations du sang débutent très longtemps avant l'apparition des premiers symptômes. *La période clinique de la maladie serait alors à considérer comme sa phase terminale.*

Mais si la leucémie chronique à mononucléaires a souvent un caractère de lenteur évolutive, sur lequel HAYEM et LION ont depuis longtemps attiré l'attention, ce caractère est variable et inconstant, et dépend souvent, non plus seulement des tendances naturelles de la maladie, mais aussi de l'efficacité des traitements : radiothérapie et radiumthérapie qui semblent plus actifs que dans les autres leucémies.

Enfin, notre troisième observation plus rapidement grave que les autres cas, se rapproche à cet égard des leucémies lymphoïdes ordinaires, car les éléments mononucléaires sont un peu plus petits (9 à 12 μ).

Au point de vue du nombre des leucocytes on a souvent dit que la leucémie à mononucléaires clairs ne donnait pas de chiffres leucocytaires aussi élevés que les autres formes. En réalité la lente évolution fréquente de la maladie est la raison principale de cette opinion fondée sur une apparence, car bon nombre d'observations, les nôtres y comprises, ont été publiées avant que la maladie ait atteint son dernier terme.

Aussi les formes pauci-leucocytaires sont-elles peut-être à considérer comme signifiant un stade évolutif plutôt qu'une forme hématologique définitivement fixée.

Existe-t-il des pseudo-leucémies à mononucléaires dans lesquelles les chiffres leucocytaires demeurent normaux ?

En réalité, il s'agit plutôt de formes à manifestations ganglionnaires précoces, qui ont permis de saisir à leur début les altérations du sang. Le chiffre des leucocytes s'élève plus tard.

Il est clair que, dans le cas contraire, une telle formule hématologique se classerait dans les hypogranulocytoses et non dans les leucémies authentiques.

En tout cas, dans l'exemple que nous avons eu d'une leucémie à mononucléaires clairs surprise à son stade préclinique (obs. 2), il y avait déjà d'importantes modifications du sang.

Si nous envisageons maintenant les formes hémato-logiques non plus du point de vue du nombre, mais du point de vue des variétés de leucocytes, nous nous heurtons à un obstacle : l'insuffisance des descriptions de la plupart des auteurs qui jugent souvent la forme des leucocytes comme suffisamment décrite et précisée quand ils leur ont donné un nom.

On peut cependant décrire des leucémies à mononucléaires pures lorsque ce leucocyte est seul, fortement augmenté de nombre, et des formes mixtes dont nous aurons à dire quelques mots.

LEUCEMIES A MONONUCLEAIRES PURES

Elles comportent elles-mêmes des variétés : celles-ci peuvent être envisagées d'après les dimensions et la fragilité des cellules.

1^o Forme d'après les dimensions leucocytaires.

La cellule de la leucémie de HAYEM et LION a des dimensions très variables, et, avec ces auteurs nous croyons que cette même variété cellulaire comporte toutes les formes depuis le petit leucocyte presque réduit à son seul noyau et n'atteignant pas 8 μ , jusqu'aux formes grandes à protoplasma plus développé.

Nous réserverons notre opinion sur la question trop débattue de savoir si la cellule dite monocyttaire n'est que la plus grande forme de ce même leucocyte ou, si elle a au contraire une origine et une signification particulières.

Dans nos cas 1 et 2 la dimension des leucocytes était

un peu plus grande que dans le cas 3. Il est à noter que ces deux premiers cas évoluent plus lentement et présentent une splénomégalie plus considérable et des adénopathies moins importantes. Il est possible qu'il y ait une relation entre ces deux faits. Il est à souhaiter, qu'à l'avenir, le diamètre des leucocytes soit noté en même temps que leurs autres caractères.

2° Forme d'après la fragilité des leucocytes.

Nous avons constaté que dans certains cas le sang examiné sur les préparations colorées présente un nombre considérable de leucocytes altérés, réduits à leur noyau, ce dernier lui-même pouvant se désagréger en réseau tout en conservant ses affinités chromatiques. G. LION a depuis longtemps signalé la fréquence de ces formes de lyse leucocytaire dans les leucémies de toutes variétés et surtout dans celles qui sont soumises au traitement radiothérapique.

Nos observations 2 et 3 offrent des exemples de prédominance des éléments altérés, qui au lieu de rester en faible minorité, dépassaient le nombre des leucocytes intacts. Cette prédominance des éléments altérés, réduits à leur noyau dégénéré, a été déjà vue il y a très longtemps par BLACHE et par ISAMBERT et ROBIN; elle n'a pas été souvent signalée depuis. Il est difficile de définir la signification clinique de cette forme.

En tout cas, l'abondance des noyaux libres et des plaques réticulées n'a pas, contrairement à ce que l'on pourrait croire, de signification, pronostique.

LES FORMES MIXTES

Ce sont des formes associées à d'autres modifications leucocytaires.

Nous avons considéré comme pures les leucémies à mononucléaires clairs, dans lesquelles aucune des autres

variétés leucocytaires ne dépasse très fortement le chiffre qu'elles peuvent atteindre dans un sang normal. On réservera donc le nom de forme mixte à celles dans lesquelles la leucocythémie porte non seulement sur les mononucléaires, mais aussi pour une forte proportion sur une autre variété de leucocytes. Ces leucocytes associés aux mononucléaires clairs peuvent être des mononucléaires colorés (lymphocytes), des granulocytes ou encore des cellules souches non mûres.

1° Formes à mononucléaires clairs et à lymphocytes.

Elles ne paraissent pas très rares, mais la plupart du temps, bien que le chiffre absolu des lymphocytes soit fortement accru, leur proportion reste assez faible, ne dépassant pas dix pour cent des éléments mononucléés.

Il ne semble pas possible d'attribuer une symptomatologie clinique spéciale à ces formes impures. Remarquons que dans quelques observations (FIESSINGER, MARCHAL) on voit d'une numération à une autre le taux de ces deux sortes d'éléments varier dans des proportions surprenantes, au point que les lymphocytes peuvent devenir prédominants.

Les effets du traitement expliquent parfaitement, dans certains cas, ces variations considérables; mais quand cette explication ne peut être donnée, il faut probablement suspecter la technique suivie.

2° Formes myélo-mononucléaires.

Il est douteux que ces formes rentrent dans le cadre de cette étude, car elles semblent plutôt présenter le type myéloblastique et appartenir aux formes aiguës ou sub-aiguës. Le cas de MERKLEN et WOLF appartiendrait à cette catégorie, mais il est en réalité assez complexe et comporte une forte proportion de myéloblastes.

3° Formes à mononucléaires et à leucoblastes.

C'est à cette forme mixte que paraît se rattacher notre quatrième observation, car on y trouve une notable proportion d'éléments non mûrs : grandes cellules à noyau peu coloré et présentant nettement des nucléoles. D'ailleurs la formule de ce cas est assez complexe, puisqu'il s'y trouve d'assez nombreuses petites cellules à noyau foncé : petits lymphocytes ou petits mononucléaires lymphocytoïdes (26 %, dimensions : 7 à 10 μ).

S'agit-il dans ce cas d'une formule terminale constatée tardivement chez un sujet parvenu à la phase radio-résistante de la maladie ? En ce cas il s'agirait moins d'une véritable forme hématologique que de l'invasion terminale du sang par des éléments non mûrs, mais il semble bien que la présence d'éléments embryonnaires ait été constatée dans les analyses antérieures (lymphoblastes souches : Dr VIALLE). Sinon nous devrions ranger ce cas dans les formes à mononucléaires et à lymphocytes, car on trouve une assez forte proportion d'éléments lymphocytoïdes dans le sang et encore plus dans la moelle osseuse (44 %).

OBSERVATION I.

Forme à mononucléaires pure.

Caractères hématologiques et traitements.

Le premier examen du sang date du 12-2-27.

G. R. : 3.450.000. — G. B. : 172.000. — Hémoglobine : 70 %. —

V. G. : 0,9.

Formule leucocytaire :

Mono clairs	95,8
Poly N.	2,7
Poly E.	0,2
Métamyélocytes	0,3

Traitement. — (16-9 au 27-10-27) six séances de R. X. de 10 à 15' chacune, sur la rate divisée en quatre zones.

17-9-27 :

G. R. : 1.750.000. — G. B. : 145.000. — Hémogl. : 50 %. —

V. G. : 1,3.

6-10-27 :

G. R. : 2.100.000. — G. B. : 29.400. — Hémogl. : 64 %. --

V. G. : 1,35.

Formule leucocytaire :

Mono clairs	82,4
Poly N.	13,6
Poly E.	0,8
Myélocytes	1,8
Méta myéloc.	1,4
Présence d'hématies nucléées : 7 pour 1.000 leucoc.	
Il y a 3.995 polynucléaires pour 29.400 G. B.	

7-11-27 :

La radiothérapie est continuée.

G. R. : 3.950.000. — G. B. : 5.625. — Hémogl. : 80 %. —

V. G. : 0,9.

12-12-29 :

G. R. : 4.404.000. — G. B. : 97.000. — Hémogl. : 70 %. —

V. G. : 0,7.

Formule leucocytaire :

Lympho	0,20
Mono clairs	94,2
Poly N.	5
Poly E.	0,2
Métamyélocytes	0,4

Reprise du traitement : 4 séances de R. X. de 20'.

4-2-30 :

Il y a 6.250 G. B. au MMcc.

12-3-30 :

Il y a 6.500 G. B. dont 4.000 mono clairs et 2.500 poly.

26-8-32 :

G. R. : 4.000.000. — G. B. : 94.000. — Hémogl. : 75 %. —

V. G. : 0,85.

Formule leucocytaire :

Lympho	2
Mono clairs	83
Poly N.	4
Noyaux libres	6
Plaques réticulées	5

Radiothérapie : 4 séances de 20' sur la rate et le sternum.

10-4-36 :

G. R. : 3.550.000. — G. B. : 303.000. — Hémogl. : 70 %. —

V. G. : 0,9.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	1
Mono clairs	95
Polynucléaires	4

Traitement : 4 séances de R. X.

17 oct. 1937 : (c'est la première fois que nous voyons la malade).

Temps de saignement normal.

Signe du lacet négatif.

G. R. : 3.100.000. — G. B. : 204.000. — Hémogl. : 75 %. —

V. G. : 1,14.

La formule leucocytaire s'établit ainsi :

	avant adrénaline	après adrénaline
Lymphoc.	0,4	0,5
Mono clairs	86,5	77,5
Noyaux libres	4	7
Plaques réticulées	7,6	9
Poly N.	1,2	5,5
Métamyéloc.	0,2	0,5

Le nombre des poly. a été sensiblement influencé par l'adrénaline.

Les cellules mononucléées sont en majorité des mono. clairs. Sur 100, 48 ont un noyau central et 50 un noyau excentrique mesurant 10 à 11. Le protoplasma est translucide, sans granulations, légèrement gris bleuâtre à la périphérie, avec une zone périnucléaire entièrement claire. Ces cellules mesurent 11 à 14, quelques-unes atteignent 15 et 17.

22-9-38 :

G. R. : 2.850.000. — G. B. : 404.000. — Hémog. : 80 %. — V. G. : 1,25.

Formule leucocytaire :

Poly N.	1 %
Lymphoc.	2
Mono clairs	90
Noyaux libres	3
Plaques réticulées	4

Les dimensions des cellules sont les mêmes que celles de l'examen précédent. Les globules rouges présentent quelques altérations, leur diamètre est sensiblement normal.

OBSERVATION II.

Hématologie.

Examen de sang, Novembre 1925 :

G. R.	4.650.000
G. B.	15.000
Hémoglobine	85 %
V. G.	0,90

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	5 %
Grands monos	13
Polyneutroph.	46
Eosino	1
Baso ..	1
Myélocytes	2
Métamyélocytes	2
Plaques réticulées et noyaux libres	30

Assez nombreux mégalo blastes polychromatophiles.

Le 13 avril 1937 :

G. R.	4.450.000
Hémoglobine	80 %
V. G.	0,85
G. B.	43.800

dont :

Mononucléaires	5.000
Poly N.	2.000
Lymphocytes	352
Noyaux libres	18.500
Plaques réticulées	17.500

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	0,8 %
Mono clairs	10,8
Mono à granulations azuro- philes	0,8
Poly N.	4,7
Poly E.	0,1
Métamyélocytes	0,2
Noyaux libres	42,4
Plaques réticulées	40,2

Ponction ganglionnaire :

Leucoblastes	4 %
Cellules ganglionnaires	88
Cellules lymphocytaires	8

Les leucoblastes ont un diamètre qui varie de 11 à 13 μ . Leur noyau mesure 10 μ en moyenne. Les cellules ganglionnaires ont 8 à 10 μ , les cellules lymphocytaires 6 à 7 μ . Les noyaux libres ont 1 ou plusieurs nucléoles.

Ponction sternale :

Lymphocytes	8
Poly E.	1
Mononucléaires	61
Noyaux libres	29
Hématies nucléées	1

Les noyaux libres sont nucléolés, les mononucléaires mesurent 10 à 13.

28 août 1937 :

G. R.	3.400.000
G. B.	15.600
Hémoglobine	80 %
V. G.	1,04

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	5,08 %
Mono clairs	18,5
Poly neutro	16,2
Poly B.	0,2
F. de transition	1,3
Plaques réticulées	17
Noyaux libres	41,5

Ponction ganglionnaire :

Leucoblastes	4
Cellules ganglionnaires	88
Cellules lymphocytaires	8

Les mononucléaires clairs ont des dimensions de 11 à 16 μ . Les noyaux sont le plus souvent excentriques et présentent un diamètre à peu près constant de 10 à 11 μ . Le protoplasma est clair, translucide sans granulations (sauf un à deux pour cent des éléments) et faiblement coloré.

Presque toutes les cellules ganglionnaires sont nucléolées. Le nucléole est plus nettement visible sur les éléments lysés.

OBSERVATION III.

Partie hématologique.

15 septembre 1937 :

Examen hématologique :

Le signe du lacet est négatif.

Le temps de saignement est de : 3' 30".

Le temps de coagulation de : 6'.

Le caillot faiblement rétractile.

Numération globulaire :

G. R. : 4.850.000. — G. B. : 149.000. — Hémog. : 85 %. --

V. G. : 0,8.

Pour 149.000 leucocytes il y a :

14.600 lymphocytes.

32.000 mono clairs.

80.500 noyaux libres.

14.000 plaques réticulées.

600 poly neutro.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	9,8
-------------------	-----

Mono clairs	21,8
Plaques réticulées	9,4
Noyaux libres	54
Poly neutro	0,4

Ponction sternale :

Mono clairs à faible protoplasma ..	78 %
Éléments lymphocytoïdes	22 %

Ponction ganglionnaire :

Cell. gangl. (dimension 9 à 11 μ) ..	95 %
Cell. lymphocytaires (6 à 8 μ)	3 %
Leucoblastes (13 à 14 μ)	2 %

Rares polynucléaires. Pas d'hématies nucléées. Noyaux libres en proportion variable.

Les éléments mononucléés du sang comprennent :

1° des petits lymphocytes à noyau pyknotique, très dense, très chromophile, à protoplasma inexistant ou réduit à une ligne à peine visible (5 %). Diamètre 8 à 11 μ .

2° des lymphocytes d'aspect classique : D. 11 à 15 μ .

3° des mononucléaires clairs à noyau central ou excentrique; présentant un protoplasma clair, translucide à peine coloré à sa périphérie avec une zone entièrement claire autour du noyau. Ce dernier est spongieux, moins coloré que celui des lymphocytes, arrondi ou ovalaire, et ne présente pas de nucléoles. Le diamètre de ces cellules claires est en moyenne de 11 à 14 μ .

18-4-38 :

Le sang paraît visqueux et sèche lentement.

G. R. : 3.850.000. — G. B. : 280.000. — Hémog. : 80 %. — V. G. : 0,95.

Formule leucocytaire :

Lymphoc.	0,5 %
Mono clairs	23
Poly N.	0,1
F. de transition	0,1
Noyaux libres	65,2
Plaques réticulées	11,1

Ponction sternale (éléments intacts) :

Lymphoc.	1
Mono clairs	85
Poly N.	1
Poly E.	1
F. de transition	2
Mégaloblastes	1
Microblastes	1
Hématies nucléées	8

Les mononucléaires mesurent 9 à 14 μ en moyenne et leur noyau 8 à 12 μ . Ils ont les mêmes caractères que ceux du sang.

25 mai 1938 :

G. R. : 3.650.000. — G. B. : 238.000. — Hémog. : 80 %. — V. G. : 0,98.

29 juin 1938 :

G. B. : 344.000. — Hémog. : 75 %.

17 août 1938 :

G. R. : 2.750.000. — G. B. : 290.000. — Hémog.

6 septembre 1938 :

G. R. : 2.500.000. — G. B. : 272.000. — Hémog. : 75 %.

V. G. : 1,35.

Viscosité sanguine 3, 77 (au lieu de 4 à 4,8).

Equilibre leucocytaire :

Nous avons séché nos lames de deux façons différentes, voici les résultats de cette expérience.

	Dessication	
	lente	rapide
Lymphocytes	66	18
Mono clairs	3	48
Noyaux libres et plaques réticulées	30	33
Cell. S. déjà dif. dans le sens monocyttaire ..	1	1

Les globules rouges présentent de l'anisocytose et de la poikilocytose.

Examen du sang frais à l'Ultra-microscope :

G. R. en piles. Plasma en mers. Réticulum fibrineux fin et assez dense. Hémocories assez nombreuses.

Leucocytes : deux variétés :

1° les uns un peu plus grands, bourrés de granulations réfringentes et mobiles.

2° les autres, plus petits, moins réfringents et moins granuleux.

Sang citraté :

Même distinction entre les leucocytes. Les noyaux commencent à apparaître masqués en partie par les granulations réfringentes pour les polynucléaires.

Préparations colorées :

Lymphocytes : Diamètre 7 à 9 μ .	}	Dessication lente
Plaques réticulées : 15 à 17 μ .		

Les mononucléaires clairs ont le plus souvent un diamètre de 10 à 12 μ . Certains atteignent 13 à 15 μ . Quelques éléments paraissent

sent présenter un nucléole qui est surtout visible dans les noyaux ayant subi un début de lyse nucléaire.

TABLEAU DES EXAMENS DE SANG ANTERIEURS
AU 15 SEPTEMBRE 1937 (D^r VELUET).

	11-1-32	20-4-32	7-1-33	9-8-35	11-6-36	13-2-37	19-6-37
G. R.	4.450						
G. B.	150	90	280	42	48	88	240
Hém. %	70	75	85	75	70	90	70
Lympho et P.							
mono.	78	76	86	76	41	0	2
G. et M. mono.	16	8	2	6	47	90	88
F. de Tr.	4	2	2	8	4	2	4
Poly.	4	10	12	0	8	8	6

OBSERVATION IV.

Forme mixte à mononucléaires et leucoblastes.

Partie hématologique :

Il existe sur les deux cuisses quelques traces anciennes de purpura.

Pas de tendance nette aux hémorragies : quelques petites épistaxis.

Signe du lacet (en place 10 minutes) est négatif.

Temps de saignement : 7'.

Temps de coagulation : 10'.

Rétraction du caillot : très faible.

Le sang a une couleur assez remarquable : il est pâle, plutôt marron que rouge. Il est très liquide et d'aspect trouble.

Urée : 0 gr. 40. — Cholestérol : 1 gr. 50.

B. W. et Kahn : négatifs.

Epreuve de l'adrénaline : la rate ne réagit pas d'une façon notable (voir tableau page 51).

Numération globulaire :

Globules rouges .. 1.900.000

Globules blancs .. 569.000

dont	354.000 mononucléaires.
	39.000 lymphocytes.
	4.000 polynucléaires neutrophiles.
	2.850 cellules souches.
	169.000 noyaux libres.
	570 f. de transition.
Hémoglobine	55 %
V. G.	1,26

Formule leucocytaire :

avant adrénaline après adrénaline

	avant adrénaline	après adrénaline
Poly N.	0,7 %	2 %
Poly B.	0,1	
Poly E.	0,1	
Lymphocytes	6,3	9
Mononucléaires clairs	62,3	48 dont 4 nucléolés
Formes de transition	0,1	
Cellules souches	0,5	2
Noyaux libres	29,7	39
Hématies nucléées	0,2	0

Ponction ganglionnaire :

Moelle osseuse :

Poly N.	3	Poly N.	1
Lymphocytes	8	Lymphocytes	44
Mono clairs	10	Mono clairs	18
Leucoblastes	3	Métanyélocytes	1
Cell. gangl.	63	Cell. souches	3
Cell. souches	1	Noyaux libres	31
Noyaux libres nucléolés ..	12	Hématies nucléées	2

Les éléments mononucléaires clairs dominant dans le sang. Sur cent éléments mononucléés on compte 70 grands mononucléaires clairs à noyau peu coloré tantôt central, tantôt excéntrique, à protoplasma clair sans granulation, seulement coloré en gris bleuâtre à son pourtour. Ces grands mononucléaires mesurent de 9 à 16 μ , la majorité ayant 10 à 12 μ .

Les noyaux libres mesurent en moyenne 9 à 12 μ , les globules rouges 5 à 9 μ .

Nous résumons dans le tableau suivant les examens de sang faits antérieurement à Tours (Docteur VIALLE).

Dates	3-6-37	15-7	27-7	5-10-37	9-11	6-12	28-12	21-6-38
G. R.	2.250	2.550	2.300	2.140	1.850	1.640	1.985	2.330
G. B.	200	403	411	395	361	452	416	706
(en 1000)								
Poly N.	2	5	6	3	1	3	1	3
G. Mono	2	7	57	2	7	2	3	1
Lymphoc.	88	66	0	90	0	93	62	88
Lymphoblastes .	8	22	37	5	57	2	34	8

OBSERVATION V.

Examen hématologique :

G. R.	3.450.000
G. B.	78.000
Hémoglobine	70 %
V. G.	0,9

Formule leucocytaire :

Lymphocytes	8 %
Mono clairs	64 %
Poly N.	6,5
Poly B.	0,5
Myélocytes	1
Métamyélocytes	2,5
Noyaux libres	9
Plaques réticulées	8.5

Les éléments mononucléés à protoplasma clair, sans granulations, faiblement coloré, entourant complètement le noyau, ont un diamètre de 14 à 16 μ , les plus nombreux étant ceux de 15 μ . Les éléments dont le protoplasma est disposé en croissant et dont le noyau est excentrique ont un diamètre sensiblement égal.

CHAPITRE VII

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les autopsies et, partant les constatations anatomo-pathologiques, ont été jusqu'ici trop rares pour que l'on puisse dresser un tableau d'ensemble des lésions histologiques de la leucémie à mononucléaires clairs.

Néanmoins, à la lueur des rares autopsies faites par MOREL, J. TAPIE et BONHOURE, par MARCHAL et ses collaborateurs, par DOAN et WISEMANN en Angleterre, nous essaierons de dresser le bilan des lésions des principaux organes atteints au cours de la leucémie de HAYEM et LIOX.

La rate.

Dans les formes splénomégaliques elle atteint un volume et un poids considérables : trois cents à deux mille cinq cents grammes et plus. Sa surface lisse, de couleur foncée, présente le plus souvent des placards blanchâtres dûs à la périsplénite.

Microscopiquement : pour une rate soumise aux rayons X la capsule apparaît épaissie, de larges tractus scléreux sillonnent en tous sens le tissu splénique. Le réticulum des cordons de BILLROTH est lui-même épaissi. Des îlots de tissu lymphoïde, séparés par du tissu de sclérose présentent seuls un type histologique à peu près normal. Ces vestiges du tissu sont presque exclusivement représentés par des cellules du type mononucléaire. Donc : sclérose dominante, tissu lymphoïde à peu près inexistant.

Si la rate n'a pas été soumise à l'action des rayons X, c'est l'hypertrophie lymphoïde qui domine. Les corpuscules de MALLORY sont très hypertrophiés au point qu'ils peuvent fusionner grâce aux trayées lymphoïdes qui les unissent. Ils sont envahis par la congestion envahissante. Les cordons de BILROTH sont en partie effacés et difficilement séparables du tissu lymphoïde. Il y a congestion et dilatation des sinus qui sont bourrés d'hématies altérées, de cellules mononucléées — d'aspect monocytaire pour MARCHAL — et de pigment ocre. Autour des corpuscules on trouve de nombreuses cellules mononucléaires dont quelques cellules souches.

Le foie.

Plus ou moins volumineux, il peut peser jusqu'à 2.500 grammes.

Il présente un aspect pâle cirrhotique. A la coupe il est friable, peu consistant, jaunâtre ou quelquefois violacé.

A l'examen microscopique : les capillaires et les espaces portes apparaissent remplis d'éléments mononucléés. « Le parenchyme est plus ou moins comprimé et atrophié par l'infiltration cellulaire » (MERKLEY et WOLF). Il y a quelques amas lymphoïdes dans les espaces portes.

Les ganglions.

Ils offrent le plus souvent un bouleversement complet de leur structure. Il y a prédominance d'une hyperplasie lymphoïde diffuse, mais il existe un certain degré de prolifération réticulo-endothéliale. (MARCHAL).

Les sinus, plus ou moins dilatés, contiennent des éléments mononucléaires.

La moelle osseuse.

La encore, il y a prédominance de la prolifération lymphoïde. Le champ de l'érythropoïèse est plus ou moins réduit, de même que celui de la granulopoïèse (MARCHAL). Le plus souvent, l'examen montre un mélange de myélocytes et de cellules mononucléaires (Monocytes pour DOAN et WISEMANN). MERKLEN et WOLF déclarent : « l'image peut être parfois d'un polymorphisme déconcertant ».

En résumé, qu'il s'agisse de la rate, du foie, des ganglions ou de la moelle osseuse, la lésion dominante est l'hyperplasie lymphoïde diffuse nettement plus importante que l'hyperplasie réticulo-endothéliale sur laquelle MERKLEN et WOLF ont surtout insisté.

Les autres organes ne présentent pas de lésions caractéristiques nécessitant une description particulière.

CHAPITRE VIII

DIAGNOSTIC

A. — Diagnostic clinique.

Le diagnostic de la leucémie chronique à mononucléaires est très difficile à faire cliniquement. Cependant, en présence d'un malade présentant depuis déjà quelque temps, des adénopathies bilatérales — sous-maxillaires, cervicales, axillaires ou inguinales — de la splénomégalie plus ou moins considérable, un foie un peu hypertrophié, de l'anémie, de l'amaigrissement et de la fatigue, on pensera à une leucémie chronique à mononucléaires, mais seul l'examen hématologique pourra confirmer le diagnostic.

Nous discuterons très rapidement les différents diagnostics que le médecin peut avoir à trancher.

La leucémie lymphatique à forme splénique :

Elle présente de grandes analogies cliniques et évolutives avec la leucémie décrite par HAYEM et LION à tel point que ces affections étaient jusqu'ici confondues. Les observations publiées, comme cas de leucémie lymphatique qui comportent des descriptions hématologiques suffisamment précises, rentrent pour la plupart dans le cadre de la leucémie de HAYEM et LION.

Notons qu'il existe des formes où lymphocytes et mononucléaires clairs sont associés.

La leucémie myéloïde présente comme la leucémie à

mononucléaires une rate énorme qui peut devenir « monstrueuse ». Là encore l'hématologie seule éclairera le diagnostic.

Avec les formes spléno-ganglionnaires se pose un problème diagnostique aussi délicat. La maladie de HODGKIN, présente en effet des caractères cliniques qui rappellent assez bien ceux de la leucémie que nous décrivons. Mêmes adénopathies disposées de la même façon, splénomégalie semblable, mais plus tardive, évolution aussi lente. Enfin, et ceci ne simplifie pas le problème, il existe, au cours de la lymphogranulatoze maligne, des décharges monocytaires. MARCHAL a eu l'occasion d'observer de tels cas où les éléments mononucléés atteignaient 39 et 54 %. Mais cette mononucléose n'est que transitoire; aussi les examens de sang répétés et des biopsies permettent-ils de trancher le diagnostic.

Il existe un signe tiré de l'évolution de ces diverses affections qui permet dans une certaine mesure de les différencier. En effet, si au cours des leucémies myéloïdes et lymphoïdes et de la maladie de HODGKIN la présence d'adénopathies médiastinales, entraînant des troubles graves et souvent la mort, est la règle, au cours de la leucémie à mononucléaires ces adénopathies sont exceptionnelles.

Indiquons encore que la maladie de BANTI, le kala-azar et la maladie de GAUCHER sont susceptibles d'être confondues avec la leucémie de HAYEM et LION. En pratique l'interrogatoire du malade sur ses séjours en dehors de la France ou du rivage méditerranéen, les examens hématologiques et les ponctions biopsiques permettront de faire le diagnostic.

B. — Diagnostic hématologique.

C'est le seul moyen de différencier les affections dont le tableau clinique simule celui de la leucémie à mononucléaires.

De l'étude hématologique que nous avons faite il résulte que le diagnostic peut se heurter à deux causes d'erreur :

les unes d'ordre technique,
les autres d'ordre terminologique.

On peut regretter, à cet égard, que les descriptions de beaucoup d'observations manquent de précisions : mensuration surtout et détails sur les affinités chromatiques.

Technique.

La technique universellement acceptée actuellement est la méthode panoptique aux éosinates de méthylène; il faut en tenir compte dans l'interprétation des observations anciennes.

Les méthodes d'étalement et de fixation sont un peu moins standardisées; cependant la fixation méthylique est à peu près partout utilisée.

Pour nos recherches sur la lyse de certains leucocytes fragiles nous avons dû faire des fixations d'étalements frais avant dessiccation. Dans ces conditions les aspects hématologiques des préparations changent entièrement : les noyaux libres et plaques sont en petit nombre et il n'existe plus rien qui ressemble aux mononucléaires clairs. On n'aperçoit plus de détail de structure et les cytoplasmes colorés par les éosinates de bleu se montrent parfois plus teintés que les noyaux.

Donc il faut se souvenir qu'une description ne vaut que pour une technique déterminée et on peut conclure que ces aspects hématologiques ont quelque chose d'artificiel.

Fixation méthylique, étalements et dessiccation corrects, et colorations panoptiques sont donc indispensables actuellement pour une description hématologique.

Pourtant on peut reprocher aux éosinates de bleu de colorer trop d'éléments; de sorte que cette technique,

colorant les colorations azurophiles, est venue ruiner la base de la classification générale en « granulocytes » et en « agranulocytes ».

Ces considérations générales comportent des déductions d'un certain intérêt pratique que l'on perd peut-être trop de vue et que l'on peut formuler ainsi :

1° les aspects hématologiques, fournis par nos techniques actuelles, sont pour une part artificiels;

2° les aspects hématologiques, obtenus par des techniques différentes ne doivent pas être comparés rigoureusement aux premiers.

Sous la réserve de ces observations l'examen du sang d'un leucémique devra comporter avant tout la numération des leucocytes.

On n'éliminera pas le diagnostic de leucémie, même dans les cas d'augmentation modérée du nombre des globules blancs. En pareil cas on prendra en considération d'une part les modifications de la formule leucocytaire, d'autre part l'état de la moelle osseuse.

La formule leucocytaire montre que l'augmentation des leucocytes porte exclusivement sur les cellules granuleuses ou exclusivement sur les éléments mononucléés non granuleux, réserve faite des formes mixtes si difficiles à interpréter.

Dans le cas de leucémie à cellules mononucléées, trois cas sont à envisager :

1° ou bien les cellules dominantes sont grandes — $15\ \mu$ en moyenne — à protoplasma peu abondant, plus ou moins bleu; à noyau large et peu coloré et à peu près central, pourvu de nucléoles : il s'agit alors d'éléments non encore mûrs, qui, à l'état normal ne passent pas dans le sang. Cet élément appartient aux leucémies aiguës ou aux phases ultimes des leucémies chroniques, associé alors à d'autres leucocytes;

2° ou bien la cellule qui s'est multipliée dans le sang est un globule blanc petit ($8\ \text{à}\ 9\ \mu$), peu déformable, à noyau très foncé, arrondi ou réniforme, pourvu d'un pro-

toplasma ordinairement réduit, mais parfois un peu plus étendu, non granuleux, mais toujours bien teinté en gris bleuâtre. Il s'agit alors d'un lymphocyte;

3° ou bien il s'agit de cellules plus grandes que le petit lymphocyte (11 à 14 μ) très souvent déformées et irrégulières, non seulement dans leur contour, mais même dans la forme de leur noyau. Leur protoplasma est faiblement teinté en gris bleuâtre sur les bords et ordinairement incolore dans la zone juxta-nucléaire. Le noyau présentant une coloration intermédiaire à celle du lymphocyte et celle de la cellule souche, ne contient pas de nucléoles visibles. Ces cellules fragiles ainsi que le montrent leurs déformations, apparaissent souvent en partie lysées sur les préparations, sous forme de noyaux libres ou de plaques réticulées.

Bien que ces formes lysées se rencontrent dans toutes les leucémies, elles ne deviennent extrêmement nombreuses que dans la leucémie chronique à mononucléaires clairs.

Ces cellules à protoplasma clair, déformables et lysables correspondent aux mononucléaires clairs de HAYEM et non aux monocytes, toutes réserves étant faites au sujet des rapports qui peuvent exister entre les formes les plus grandes et le monocyte de PAPPENHEIM, entre lesquelles la démarcation reste incertaine.

Pratiquement, ce diagnostic a une réelle portée pronostique et clinique : ces leucémies évoluent, sinon toujours, du moins le plus souvent, avec une grande lenteur, avec peu ou pas d'adénopathies profondes et sont généralement, surtout dans les formes spléniques, très améliorées par la radio ou la radiothérapie.

Si la leucocythémie porte sur plusieurs variétés cellulaires le diagnostic hématologique est plus délicat.

Le cas le plus fréquent est celui d'association avec de grandes cellules à grand noyau pâle pourvu de nucléoles; elles traduisent la tendance à une évolution aiguë ou subaiguë et annoncent ou s'associent aux signes cliniques

d'acuité : tendance aux hémorragies, complications bucco-pharyngées, anémie et fièvre.

De par ce qui précède on voit que la leucémie à mononucléaires clairs de HAYEM et LION ne présente pas toujours un type pur; que même les cas légitimes présentent au point de vue cytologique des variétés différant par la dimension et la fragilité de la cellule leucémique.

Dès lors, une question se pose : est-il légitime de décrire sous ce nom une variété spéciale de leucémie ou n'est-ce qu'une apparence obtenue par l'artifice d'une technique déterminée ?

Nous avons déjà insisté sur ces artifices de préparation et sur le rôle dans l'aspect cytologique sous lequel la cellule leucémique mononucléaire est décrite. Il n'en reste pas moins que cette cellule diffère du lymphocyte vrai de la leucémie lymphoïde type, par ses dimensions, par ses réactions chromatiques et par sa fragilité.

Ce serait cependant peu de chose, si à ces caractères hématologiques, ne correspondaient d'importants caractères cliniques : évolution souvent très lente, splénomégalie considérable, tuméfactions ganglionnaires pouvant manquer ou plus tardives ou moins considérables, se localisant moins souvent au groupes ganglionnaires profonds.

Il y a là une série de caractères assez importants pour légitimer l'autonomie de la leucémie à mononucléaires clairs de HAYEM et LION.

CHAPITRE IX

TRAITEMENT

HAYEM en 1889 écrivait : « je crois que l'arsenic est le seul médicament qui puisse améliorer l'état des leucémiques... ». Les observations de HAYEM et LION (1900), prouvent que cette thérapeutique ne peut pas grand'chose contre la marche inexorable de la leucémie.

Nous allons étudier rapidement les différents traitements préconisés et essayer de formuler leurs indications.

Le Benzol.

C'est VON KORANYI qui, en 1912, utilisa, le premier, les propriétés toxiques du benzol vis-à-vis des globules blancs.

En France, grâce aux travaux d'AUBERTIN, VAQUEZ et de PARHON, cette méthode se généralisa.

Le benzol agit en détruisant très rapidement les leucocytes. KIRALYFI cite un cas où les globules blancs passent de 131.000 à 7.200 en 15 jours. Malheureusement, les globules rouges sont en même temps détruits et les effets peuvent continuer à se faire sentir quelque temps après l'arrêt du médicament. Le benzol apparaît donc comme un médicament assez dangereux. Son emploi ne se justifie que si les autres thérapeutiques sont inopérantes ou contre-indiquées.

Il se prescrit à la dose de 50 à 60 gouttes par jour. Il est préférable de l'administrer sous forme de capsules

ou mieux encore d'injections intramusculaires en solution huileuse.

Il est nécessaire de suivre en même temps, les modifications du taux des leucocytes pour juger de l'efficacité du traitement et de la sensibilité des globules blancs. On détermine ainsi les doses à utiliser.

Le Thorium.

Découvert par BERZELIUS en 1828, il a été reconnu radio-actif en 1898 par Mme CURIE et par M. SCHMIDT à peu près simultanément.

Ce corps en se désintégrant donne naissance à toute une famille de corps radio-actifs dont le Thorium X est le plus utilisé. Soluble dans l'eau, perdant rapidement son activité — moitié en trois jours — donnant un dérivé doué d'un rayonnement : le Thorium D, il a été utilisé pour la première fois en Allemagne par FALTA, KRISER et ZEHNER, en 1912. La plupart des cas ainsi traités ont été rapidement améliorés : La rate et les ganglions ont régressé, le nombre des leucocytes a diminué, celui des globules rouges augmenté.

Le Thorium semble agir en deux temps : dans une première phase le nombre des globules rouges reste sensiblement le même, tandis que celui des globules blancs double en 48 heures, mais à partir du troisième jour les leucocytes diminuent pour arriver au sixième jour à un taux inférieur à la normale. L'action semble prédominer sur les mononucléaires et surtout sur les lymphocytes. Le nombre des polynucléaires, par contre, augmente. C'est là ce qui résulte des travaux expérimentaux de CLUZET et CHEVALIER.

Le Thorium s'emploie habituellement en injection intra-veineuse ou sous forme d'émanation.

Mais ces méthodes ont l'une et l'autre l'inconvénient d'exercer leur action d'une façon diffuse sur tous les

tissus. Si en fait, la cellule pathologique se montre pratiquement la plus sensible à l'action du médicament, on peut craindre cependant (et on le constate au moins avec les doses excessives) que l'action toxique s'exerce aussi sur les cellules érythro et granulo-poïétiques.

La radiumthérapie.

AUBERTIN, HEINECKE et DELAMARRE montrèrent les premiers la similitude d'action sur le sang des R. X. et du radium; c'est ainsi que l'on eut l'idée d'appliquer les rayons de BECQUEREL à la thérapeutique des leucémies. On utilise pour cela des doses massives de sulfate de radium, en irradiation sur la rate et sur les territoires ganglionnaires. Il se produit le plus souvent à la première application, une très notable amélioration. Mais si l'on tente de nouvelles applications elles deviennent parfois de moins en moins opérantes : le malade peut être devenu radium-résistant.

Pour LION et PERNET le remède le meilleur de la leucémie chronique à mononucléaires est la radiumthérapie.

La radiothérapie.

Elle doit son utilisation aux accidents provoqués par les R. X au cours du radio-diagnostic.

C'est SCHUTZE — 1901 — qui le premier traita un leucémique par la radiothérapie. Il le fit avec succès. En France cette méthode fut vulgarisée dès 1905 par AUBERTIN et BEAUJARD, BELOT et BARJON.

Cette méthode donne les résultats les plus constants et les plus durables.

Après chaque série de R. X. on voit l'état général des malades se transformer : leur force augmente, l'appétit revient, le poids augmente, les ganglions de la rate regressent d'une façon plus ou moins considérable (Voir obs. 1).

La formule sanguine se modifie : le chiffre des globules blancs s'abaisse -- quelquefois très vite. Ainsi dans notre cas n° 1, nous voyons le chiffre leucocytaire passer de :

145.000 le 17-9-37 à
29.400 le 6-10-37 et à
5.600 le 7-11-37.

L'action est parfois telle que l'agranulocytose peut succéder à l'hyperleucocytose. Il peut en résulter de fâcheux accidents, dont la mort, comme cela semble être le cas dans une observation de MARCHAL (obs. 19, thèse de DENNEWALD). Les globules rouges, à l'inverse des globules blancs augmentent de nombre et le taux de l'hémoglobine se relève.

Ainsi la radiothérapie profonde apparaît — les rares accidents mis à part — comme la meilleure méthode de traitement des leucémies chroniques à mononucléaires. De nombreuses observations le prouvent : FIESSENGER et LAUR traitent un malade pendant plus de 20 ans, MARCHAL suit la plupart de ses malades pendant 4 à 5 ans. Nous mêmes nous apportons une observation où la malade est traitée depuis 1927.

Il arrive cependant que ces résultats ne soient pas durables et que chaque nouvelle cure se montre moins efficace que la précédente, « comme si les leucocytes étaient devenus progressivement radio-résistants » (COTTENOT).

La téléroentgenthérapie.

A la radiothérapie profonde et localisée MARCHAL, MALLET et leurs collaborateurs ont substitué une méthode dérivée dont le principe est : d'irradier dans une même séance un champ très étendu, ou mieux encore la totalité de l'organisme avec des doses très faibles et pénétrantes de R. X ».

Il était en effet logique d'opposer une radiothérapie totale, généralisée, à la leucémie chronique de HAYEM et LION maladie de système à localisations multiples.

Les doses utilisées sont très faibles : entre 10 r. et 50 r. par séance avec une ampoule éloignée à 3 m. 50.

Cette méthode présente de nombreux avantages : innocuité vis-à-vis des téguments, économie des doses de R. X., atteinte de toutes les lésions leucémiques même les plus cachées, résultat plus rapide et plus constant.

Par contre cette méthode demande de la part du spécialiste une grande habitude et une grande précision dans la mesure des doses de rayons et comporte des inconvénients assez sérieux : le petit mal des rayons, l'insuffisance des résultats, la ménopause artificielle — peu à redouter étant donné l'âge des malades — la leucopénie, l'anémie.

La téléroëntgénéthérapie apparaît, malgré tout comme un traitement parfaitement logique et recommandable puisque la lésion, la seule constante, de la leucémie à mononucléaires clairs — celle de la moelle osseuse — se trouve par cette méthode partout atteinte par les R. X. Dans notre obs. 1 la plus longue rémission a suivi une série d'irradiations qui avaient porté en partie sur le sternum.

Cette technique se heurte cependant à une objection. *L'action des R. X. ne pouvant être dissociée* (comme celle du Benzol et du Thorium), ne pourra-t-elle pas s'exercer sur les cellules granulocytaires et sur les érythroblastes aussi bien que sur les cellules leucémiques ?

Dès lors elle apparaît contre indiquée en cas d'*hypogranulocytose* et d'*anémie*. Ceci prouve l'importance capitale de la surveillance hématologique au cours du traitement.

A ce point de vue ce n'est pas le chiffre global des leucocytes qu'il faut considérer c'est avant tout le chiffre des granulocytes et celui des hématies. Anémie et agranulocytose sont donc à redouter avec cette technique d'irradiations. Aussi, avec MARCHAL, faut-il la réserver aux malades qui présentent au moins 4.000.000 de globules rouges et — devons-nous ajouter — aux malades qui ont dans leur sang un nombre normal de granulocytes.

CONCLUSIONS

De cette étude se dégagent les conclusions suivantes :

1° La leucémie chronique à mononucléaires clairs de LION et PERNET - primitivement appelée leucocythémie à globules blancs mononucléaires clairs par HAYEM et LION - ne diffère en rien des leucémies chroniques à splénocytes ou à monocytes que l'on a décrites depuis. Il n'y a donc pas lieu d'abandonner la dénomination de leucémie à mononucléaires clairs, à condition de réserver ce nom aux formes chroniques exclusivement.

2° Les divergences qui ont surgi entre les différents auteurs et les différents hématologistes semblent avoir pour causes des questions de terminologie et probablement de technique.

3° Par ses caractères cliniques, hématologiques et évolutifs, la leucémie chronique à mononucléaires clairs constitue une forme bien individualisée de leucémie.

La légitimité de cette distinction repose surtout sur les caractères du leucocyte pathologique :

leucocytes de taille moyenne, fragile, peu colorable quant au protoplasma, à noyau moyennement chromophile et sans nucléole.

4° Malgré cette unité la leucémie chronique à mononucléaires présente des variétés cliniques qui permettent de décrire plusieurs formes :

- une forme splénique pure,
- une forme ganglionnaire pure,
- une forme mixte ou spléno-ganglionnaire, et,
- une forme hépato mégalique.

5° Le diagnostic repose presque uniquement sur l'étude hématologique. Aussi l'importance de la technique de l'examen est-elle capitale. En effet le mononucléaire leucémique est une cellule facilement déformable et lysable, dont la morphologie et la coloration varient avec les procédés d'étalement et la rapidité de la dessiccation.

6° Le traitement ne comporte pas d'indications spéciales. En raison de l'évolution habituellement plus lente les résultats sont d'ordinaire plus durables que dans les autres formes.

7° Il importe, dans la conduite du traitement, de ne jamais perdre de vue la constance des lésions médullaires, — avec diminution de l'érythropoïèse et surtout de la granulopoïèse -- et de s'assurer le concours très étroit de l'hématologiste dont la préoccupation sera d'éviter la granulopénie et l'anémie.

Vu : Le Président de Thèse,
GOUGEROT.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN (Ch.) — Leucémie à monocytes. *L'Hôpital* « A », Fév. 1929.
- BAUR (A.). — La thoriumthérapie des leucémies chroniques. *Thèse Lyon*, 1922.
- BÉGUIN. — Etude comparée de traitements de leucémies chroniques. *Thèse Paris*, 1922.
- BENHAMOU. — L'exploration fonctionnelle de la rate. Masson Edit.
- BLACHE. — *Bulletin Acad. Médic.*, 29 janvier 1856.
- CLERC. — Nouveau traité de médecine de ROGER et WIDAL, fasc. IX.
- CLUZET et CHEVALIER. — *C. R. Soc. de Biol.*, 22 fév. 1922 et 20 mars 1922.
- COFFINEY (J.). — La leucémie lymphoïde chronique à type splénique pur. *Thèse Lyon*, 1923.
- COOKE. — *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 22 nov. 1937, N° 16.
- DENNEWALD (F.). — Leucémie chronique à monocytes. *Thèse Paris*, 1938.
- DOAN et WISEMAN (B. K.). — Monocytes, monocytosis, and monocytic leukosis. A clinical and pathological study. *Annals of internal Medicine*, T. 8, Oct. 1934.
- EUDEL (Marc). — La forme splénique de la leucémie lymphatique. *Th. Paris*, 1925.
- FIESSENGER (N.). — Questions cliniques d'actualité, 5^e série, p. 67. Données nouvelles sur le sang. Doin Edit.
- FIESSENGER et LAUR (C. M.). — Leucémie lymphatique splénique pure d'une durée de 20 ans et encore en traitement. *Le Sang*, 1936, p. 743.
- GLEDHILL (T. N.). — Monocytic leukemia. *The Lancet*, p. 825, 1936.
- GOUGEROT et BURNIER. — Erythrodermie desquamative à éclipses avec formule sanguine à type leucémique lymphogène. *Bull. de la Soc. Dermato*, Juin 1933, p. 874.
- HAYEM et LION. — A propos de trois cas de leucocythémie à G. B. mononucléaires. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 mars 1900.
- HURST. — Un cas de leucémie lymphatique avec symptômes intestinaux. *Arch. Méd. app. digestif*, p. 221, 1917.

- ISAMBERT et ROBIN. — *Bull. Soc. Biol.*, 1856.
- JOLLY. — *Traité d'Hématologie*.
- JOLTRAIN (Ed.). — Leucémie lymphoïde à grands éléments mononucléaires. *Soc. Franç. d'hématologie*, 5-7-34. *Le Sang*, p. 999, 1934.
- Leucémie lymphoïde à forme splénique. *Soc. franç. d'Hémat.*, 2 mars 1932. *Le Sang*, p. 413.
- LE BLAYE, DUCELLIER et CHARDAC. — Un cas de leucémie à mononucléaires clairs. *Soc. de Méd. de la Vienne*, Juillet 1938.
- LION (G.). — Plaques et formations réticulées. *Arch. mal. cœur et des vaisseaux*. Oct. 1923.
- LION et PERNET (J.). — De la leucémie à mononucléaires clairs. *Arch. mal. du cœur et des vaisseaux*. Avril 1927.
- MARCHAL, BARGETON et MAHOUDEAU. — Sur huit cas de leucémie chronique à monocytes. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*. Séance 1^{er} déc. 1933.
- MARCHAL, SOULIÉ et MAHOUDEAU. — Sur un cas de leucémoïde à monocytes. *Le Sang*, N° 2, 1933.
- MARCHAL (G.), LEMOINE (J.) et BLOCH-MICHEL. — Leucémie chronique à monocytes sans splénomégalie ni adénopathies. *Le Sang*, N° 6, 1934.
- MARCHAL (G.) et MALLET (L.). — Sur une nouvelle méthode de radiothérapie dans le traitement des leucémies. La téléroentgenthérapie totale. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, N° 19, 12 juin 1933.
- MARCHAL (G.), MALLET, LEMAIRE, COTTENOT. — Radiumthérapie dans les leucémies. *Presse médicale*, 1934.
- MARCHAL, PORGE et DENNEWALD. — Leucémies à monocytes. *Le Sang*, 1937.
- MALLARMÉ (H.). — A propos de la ponction sternale. *Le Sang*, N° 6, 1936.
- MENDELSON (V.). — Contribution à l'étude des leucémies à monocytes. *Th. Paris*, 1934.
- MOREL (J.), TAPIE, BONHOURE. — *Bull. soc. Méd. des Hôp. Paris*, 2 juillet 1925.
- NAEGELI. — *Blutkrankheiten und blutdiagnostik*. Berlin, 1931.
- PAPPENHEIM und FERRATA. — Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des norm. und path. Blutes. *Fol. Haemat.* T. X, 1910.
- PERLES. — *Th. Paris*, 1935.
- PRIOU (Adolphe). — Sur la forme splénique pure de la leucémie lymphoïde chronique. *Th. Toulouse*, 1925.
- RESCHAD und SCHILLING-TORGAV. — Über eine neue leukämie durch hechte Übergangsformen. (Splénocyten leukämie) und ihre

Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. *Moösch. Med. Wochenschr.*, 1913.

RIEUX. — Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les divers états pathologiques. *Fol. Hémat.*, 1910.

ROBERT-LÉVY (J.). — Des leucémies monocytaires. *Encyc. Méd. Chirur. Le Sang*, p. 13015.

SABRAZÉS. — Traité d'hématologie. Données nouvelles sur le sang.

SABRAZÉS et SARIC. — Angines lymphomonocytaires. Agranulocytoses. Leucémies. Leucopénies. Masson, Edit. 1935.

TOURAINE. — Variétés cliniques de la leucémie lymphatique chronique. *Journal Méd. Franç.*, 1922, p. 427.

— Un cas de leucémie chronique à type splénique et à gros lymphocytes. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1910.

VINCENT. — Discussion à propos de la communication de HAYEM et LION. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1900.

WEISSENBAACH, MARTINEAU, RAULOT-LAPOINTE, BOURDILLON, ROUGET. — *Bull. Soc. Franç. Dermato et Syphiligraphie*, N° 7, Juillet 1929.

WEISSENBAACH, BOURDILLON, MARTINEAU et J. DAVID. — Le Sang 1933.

WEILL (P.-E.) et ISCH-WALL. — La ponction de la rate. Son importance diagnostique. *Presse Méd.* : E : 42, p. 1874, 76 Nov. 34.

WEILL (P.-E.), ISCH-WALL et S. A. PARLES. — La ponction de la rate dans la lymphomatose. *Le Sang*, T. 9, p. 337-1935.

WEILL (P.-E.), ISCH-WALL et S. A. PERLES. — Les crypto-leucémies. *Presse Méd.*, T. 44, p. 41-46, 8 Janv. 1936.

